

**Untersuchung der autonomen Funktion und der
Hitzeschmerzschwellen nach negativer
Stimmungsinduktion**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-
Schiller-Universität Jena**

von Ralf Köbele

geboren am 26.06.1972 in Stuttgart

Gutachter

1. Prof. Dr. med. Karl-Jürgen Bär, Bochum

2. PD Dr. med. Hubertus Axer, Jena

3. PD Dr. med. Marcus Agelink, Herford

Tag der öffentlichen Verteidigung: 08.02.2010

Abkürzungsverzeichnis

α_1 - Rezeptor	Alpha-adrenerger Rezeptor vom Typ 1
α_2 - Rezeptor	Alpha-adrenerger Rezeptor vom Typ 2
ABI	<i>Ankle Brachial Index</i>
ACh	Azetylcholin
ANS	Autonomes Nervensystem
AP	Antipsychotika
AV Knoten	Atrioventrikulärer Knoten
bcount	Anzahl der bradykarden Baroreflex-Sequenzen
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BP	<i>Blood pressure</i>
bslope	Bradykarder Anstieg des Baroreflexes
BPV	<i>Blood pressure variability</i>
BRS	Baroreflexsensibilität
cCT	Cranielle Computertomografie
CI	<i>Cardiac Index</i>
dBP	D <i>Diastolic blood pressure</i>
DMV	Dorsaler motorischer Vagus Kern
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> , IV. Version
EDA	Elektrodermale Hautaktivität
EKG	Elektrokardiogramm
FFT	<i>Fast Fourier Transformation</i>
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
Hc	C <i>Compression entropy</i>
HF	<i>High Frequency</i>
HF _n	<i>High Frequency normalized units</i>
HR	<i>Heart rate</i>
HRV	Herzratenvariabilität
HT	Hypothalamus
HZV	Herzzeitvolumen

ICD-10	International Statistical Classification of Disease, 10.Version
ID	Intervalldifferenz
IKG	Impedanzkardiogramm
JSD	Joint Symbolic Dynamic
KHK	Koronare Herzkrankheit
LF	Low Frequency
LF/HF	Quotient aus Low Frequency und High Frequency
LFn	Low Frequency normalized units
LVET	Left ventricular ejection time
LVWI	Left ventricular work index
MIP	Mood Induction Procedure
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NA	Nucleus ambiguus
NNI	Normal-zu-Normal Intervall
NNmean	Mittelwert der Normal-zu-Normal-Intervall-Länge
NTS	Nucleus tractus solitarius
Nucl.	Nucleus
N.	Nervus
p	Probability
PWV	Pulse wave velocity
QT-Zeit	Zeit vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle im EKG
RMSSD	Root Mean Squared of Successive Difference
Rr.	Rami
RRI	Intervall zwischen zwei R-Zacken im EKG
RVLM	Rostroventrolaterale Medulla
SA Knoten	Sinuatraler Knoten
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
sBP	Systolic blood pressure
SDNN	Standard Deviation of Normal to Normal RR-Intervals

SI	Stroke index
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computertomographie
SV	Schlagvolumen
tcount	Anzahl der tachykarden Baroreflex-Sequenzen
TFM	Task Force® Monitor
TPRI	Total peripheral resistance index
TPW	Totaler Peripherer Widerstand
tslope	Tachykarder Anstieg des Baroreflexes
ULF	Ultra Low Frequency
vBB	Vagale Baroreflexbradykardie
VLF	Very Low Frequency
VMIP	Velten Mood Induction Procedure
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	11
1.1. Einführung zum Thema	11
1.2. Schmerz	13
1.3. Die Depression	16
1.3.1. <i>Klassifikation der Depression</i>	16
1.3.2. <i>Epidemiologie der Depression</i>	16
1.3.3. <i>Ätiopathogenese der Depression</i>	17
1.3.4. <i>Symptome der Depression</i>	18
1.3.5. <i>Therapie der Depression</i>	20
1.4. Das autonome Nervensystem	22
1.4.1. <i>Anatomische Grundlagen</i>	22
1.4.2. <i>Die kardiale autonome Funktion</i>	24
1.4.3. <i>Der Barorezeptorenreflex</i>	26
1.5. Standardisierte Herzfrequenzanalyse	30
1.6. Zusammenhänge von Schmerz, vegetativem Nervensystem und Affekt	31
1.7. Stimmungsinduktion	33
2. Ziele der Arbeit	37
3. Materialien und Methoden	38
3.1. Studienteilnehmer	38
3.2. Beschreibung der Untersuchungsgeräte	39
3.2.1. <i>Kardiovaskuläre Untersuchung mit dem Task Force® Monitor (TFM)</i>	39
3.3. Beschreibung der Analysemethoden	42
3.3.1. <i>Herzratenvariabilität</i>	42

3.3.2.	<i>Zeitdomäne der Herzratenvariabilität</i>	43
3.3.3.	<i>Frequenzdomäne der Herzratenvariabilität</i>	44
3.3.4.	<i>Komplexitätsmaße</i>	46
3.3.5.	<i>Kompressionsentropie (HC)</i>	46
3.3.6.	<i>Symbolische Dynamik der hohen und niedrigen Variabilität (plvar und phvar)</i>	47
3.3.7.	<i>Baroreflexsensitivität (BRS)</i>	48
3.3.8.	<i>Nichtlineare verbundene symbolische Dynamik (JSDsym, JSDdiam)</i>	49
3.4.	Stimmungsinduktion	49
3.5.	Hitzeschmerzschwellenbestimmung mit dem Thermotester	51
3.6.	Untersuchungsablauf	52
3.6.1.	<i>Untersuchungszeitpunkt 1 mit Untersuchung der autonomen Funktion</i>	52
3.6.2.	<i>Untersuchungszeitpunkt 2 mit Bestimmung der individuellen Schmerzschwelle</i>	53
3.7.	Statistische Analyse	54
3.7.1.	<i>Untersuchungszeitpunkt 1</i>	54
3.7.2.	<i>Untersuchungszeitpunkt 2</i>	55
4.	Ergebnisse	56
4.1.	Untersuchungszeitpunkt 1	56
4.1.1.	<i>Multivariate Statistik</i>	56
4.1.2.	<i>Univariate Statistik</i>	57
4.1.3.	<i>Korrelationsanalyse</i>	58
4.2.	Untersuchungszeitpunkt 2	59
4.2.1.	<i>Bewertung der Stimmungsinduktion</i>	59
4.2.2.	<i>Erregung durch Stimmungsinduktion</i>	59
4.2.3.	<i>Unterschiede bei den Schmerzschwellen</i>	60

5. Diskussion	62
5.1. Verbindung zur Schmerzverarbeitung bei Depressiver Störung	65
5.2. Limitation der Studie	66
6. Schlussfolgerungen	68
7. Literatur- und Quellenverzeichnis	69
8. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	87
9. Tabellarischer Lebenslauf	89
10. Ehrenwörtliche Erklärung	90
11. Danksagung	91

Zusammenfassung

Menschen mit Depressionen und Angsterkrankungen berichten im klinischen Alltag häufig über vegetative Symptome wie Herzrasen, Hyperventilation, Verdauungsstörungen oder auch sexuelle Funktionsstörungen. Bekannt sind auch quantifizierbare autonome Funktionsstörungen bei solchen Erkrankungen, die sich beispielsweise in einem erhöhten Risiko an einem plötzlichen Herztod zu versterben niederschlagen.

Sensitive Methoden zur Erfassung autonomer Dysfunktionen stellen die Herzratenvariabilität (HRV) und -komplexität, die Blutdruckvariabilität (BPV) sowie die Baroreflexsensitivität (BRS) dar. Sie messen die Art und das Ausmaß der durchschnittlichen Herzfrequenz- und Blutdruckfluktuation und reflektieren damit das Wechselspiel zwischen dem parasympathischen und sympathischen Einfluss auf das kardiovaskuläre System. Die zugrundeliegenden Mechanismen für die erhöhte kardiale Vulnerabilität bei Depression beispielsweise sind bisher unklar.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich zusätzlich zu den autonomen Veränderungen mit der Schmerzwahrnehmung, da auch im Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen einerseits Schmerzen als Symptom, aber auch eine Veränderung der Schmerzwahrnehmung bekannt ist.

Als Schwierigkeit im Zusammenhang mit der Untersuchung der genannten Veränderungen im autonomen System und bei der Schmerzwahrnehmung stellt sich die Heterogenität der konfundierenden Variablen wie begleitende Medikation oder Psychotherapie, klinischer Verlauf und Grad der Institutionalisierung dar, so dass experimentelle Methoden zur Induktion von Stimmung oder affektiven Zuständen naheliegen.

In der vorliegenden Studie wurden an zwei Untersuchungszeitpunkten einmal die autonome Funktion und dann die Hitzeschmerzschwellen von 22 gesunden weiblichen Studentinnen vor und nach einer Induktion negativer Stimmung mittels Stimmungsinduktionsprozedur (modifizierte Velten-Mood-Induction-Procedure) untersucht. Die Ergebnisse wurden mit einer Kontrollgruppe von 20 ebenfalls gesunden weiblichen Studentinnen verglichen, bei der eine neutrale Stimmung mit der selben Prozedur induziert wurde.

Von besonderem Interesse war in der Untersuchung, ob sich mittels der bereits in vielen Forschungsarbeiten angewandten Stimmungsinduktionsprozedur (VMIP),

vergleichbare Veränderungen der autonomen Funktion und der Hitzeschmerzwahrnehmung wie bei klinisch depressiven Patienten durch unsere Arbeitsgruppe gezeigt, darstellen lassen. Insbesondere bei unmedizierten depressiven Patienten konnten hier erhöhte Schwellen für Hitzeschmerz gezeigt werden.

Als Ergebnisse konnten wir zeigen, dass sich durch die VMIP zu beiden Untersuchungszeitpunkten eine signifikante negative Stimmung erzeugen lässt. Die signifikanten Unterschiede in der Bewertung der Stimmung spiegeln sich aber nicht in der autonomen Funktionen wider, auch nicht unter Benutzung der Analyse von linearen sowie nicht-linearen Parametern der Herzratenvariabilität.

Eine induzierte negative Stimmung war mit einer signifikanten Verminderung der Schmerzschwelle für Hitze an der linken Hand assoziiert. An der rechten Hand zeigte sich der gleichsinnige Effekt, jedoch lediglich als Trend.

Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine negative Stimmung zumindest in der akuten Phase per se bei Gesunden die kardiale autonome Funktion nicht signifikant verändert.

Nach unserem Wissen ist die vorliegende Studie die erste, die den Effekt von experimentell induzierter trauriger Stimmung auf Hitzeschmerzschnellen bei gesunden Probanden untersucht. Demzufolge erweitern unsere Befunde die früheren Berichte hinsichtlich der emotionalen Modulation der Schmerztoleranz, die mit der affektiv-emotionalen Komponente der Schmerzwahrnehmung verknüpft ist, durch das Ergebnis, dass die Schmerzschnellen gleichförmig verändert sind, damit aber eher die sensorisch-diskriminative Komponente der Schmerzwahrnehmung reflektieren. Ebenso wie für die autonome Funktion wird die Vergleichbarkeit von tatsächlicher klinisch relevanten depressiven Stimmungslage und „normaler“ Variation trauriger Stimmung durch eine experimentelle Stimmungsinduktion in Frage gestellt.

"Unter allen Leidenschaften der Seele bringt die Trauer am meisten Schaden für den Leib. "

(Thomas von Aquin)

1. Einleitung

1.1. Einführung zum Thema

Emotionen haben vielfältige Auswirkungen auf das autonome Nervensystem (Sakuragi et al. 2002), dies verdeutlichen körperliche Symptome wie Palpitationen und Hyperventilation bei Angst. Zur wissenschaftlichen Annäherung an psychiatrische Krankheiten, die mit Veränderungen des Affektes und der Emotionen einhergehen, wurden zunehmend Methoden entwickelt und untersucht, die die entsprechenden körperlichen Veränderungen darstellen und quantifizierbar machen. Dies geschieht im Kontext des größer werdenden Interesses an biologisch-pathophysiologischer Betrachtung von solchen Erkrankungen.

Die Erfassung der Herzratenvariabilität (HRV) und -komplexität stellen nützliche, nicht-invasive Techniken dar, um die vagalen Komponenten der kardialen autonomen Funktion als Antwort auf emotionale Veränderungen zu untersuchen. Dishman und Kollegen (Dishman et al. 2000) konnten bei Männern und Frauen, die in der Woche vor der Messung mit mehr Streß konfrontiert waren, eine geringere kardial-vagale Komponente in der HRV finden. Darüber hinaus steigert die Reduktion des wahrgenommenen Stresses durch die Teilnahme an einem Emotions-Selbstmanagement-Programm (McCraty et al. 1995) den Vagotonus. Ähnlich ist Ängstlichkeit häufig von körperlichen Symptomen begleitet, die eine deutliche Veränderung des Autonomen Nervensystems (ANS) nahelegen. Verringerte Herzratenvariabilität konnte bei Personen mit verschiedenen Angsterkrankungen, wie auch bei Panikstörung gezeigt werden (Yeragani und Rao 2003). Dies trifft auch für Patienten mit depressiven Erkrankungen zu (Boettger et al. 2008). Dies ist besonders bedeutsam, da eine hohe Inzidenz am unerklärten plötzlichen Herztod bei Patienten mit Angststörungen als auch mit Depression beschrieben wird (Zellweger et al. 2004;

Ariyo et al. 2000). Die zugrundeliegenden Mechanismen für die kardiale Vulnerabilität bei der Depression sind bisher unklar. Eine veränderte autonome neurokardiale Regulation mag ein bedeutsamer pathophysiologischer Faktor sein (Carney et al. 2002; Voss et al. 2006). Insgesamt finden sich widersprüchliche Ergebnisse in den Studien, die die HRV (Guinjoan et al. 1995; Rechlin et al. 1994; Bär et al. 2004; Moser et al. 1998; Udupa et al. 2007) und Komplexitätsmarker (Boettger et al. 2008) untersuchten. Die Baroreflexsensitivität und Blutdruckvariabilität zeigten sich bei Patienten mit Depression auch erniedrigt (Broadley et al. 2005; Tulen et al. 1996), was ebenfalls eine niedrige parasymphatische Aktivität in der Erkrankung nahe legt. Wegen der vielfältigen Einflüsse, wie unterschiedliche Medikation mit entsprechenden Auswirkungen auf das vegetative Nervensystem, die Schmerzverarbeitung oder auch quantitativ-qualitative Nuancen verschiedener Krankheitsausprägungen der depressiven Störung ist die Entwicklung experimenteller Modelle zumindest für Teilaspekte dieser Erkrankung notwendig, um einen tieferen Einblick in die umfangreichen Veränderungen zu erlangen.

Ein Schwerpunkt dieser Arbeit ist zusätzlich die Interaktion von Stimmung und Schmerz, da Schmerz und Depression eng miteinander verknüpft sind. Hierzu wird als experimentelles Modell auch die Stimmungsinduktion benutzt.

Negativer Affekt ist ein wichtiges Symptom bei Angst und auch bei Depression. Um den Einfluss der Stimmung auf die kardiale autonome Funktion zu verstehen, untersuchten wir Parameter der HRV und Komplexität bei gesunden Personen vor und nach negativer Stimmungsinduktion sowie in einer Kontrollsituation mittels neutraler Stimmungsinduktion.

Die komplexe sensorische Erfahrung von Schmerz beinhaltet Aspekte der Kognition, des Verhaltens und der Emotion, die jeweils eng miteinander verknüpft sind. Ein Modell für diese Verknüpfung wurde von Price et al 2000 vorgeschlagen und es beschreibt einen dualen Pfad der Schmerzverarbeitung (Price 2000). Zusätzlich zur direkten Aktivierung über spinothalamische Bahnen, wurde eine kortikolimbische Bahn beschrieben, die sensorische Schmerzanteile mit Informationen anderer sensorischer Systeme, genauso wie Lernen und Gedächtnis integriert und damit der Schmerzverarbeitung einen kognitiven Aspekt hinsichtlich der längerfristigen Konsequenzen hinzufügt. Ausserdem wurde herausgearbeitet, dass direkte Bahnen vom Thalamus zu den Amygdala und den damit verbundenen Strukturen existieren müssen (Price 2000). Obwohl der Zusammenhang zwischen Emotion und Schmerz

vielfältig ist und die affektive Verarbeitung von Schmerz sowohl zeitlich hintereinander als auch parallel verläuft gibt es sehr deutliche Hinweise, dass Emotion die Schmerzwahrnehmung bei Gesunden genauso wie bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen moduliert (Bär et al. 2006; Jochum et al. 2006).

Es gibt zahlreiche experimentelle Versuche, sich dem Einfluss der Emotion auf den Schmerz bei Gesunden zu nähern. Positive, genauso wie traurige Stimmungsinduktion durch affektives Material wie Bilder erzeugte reduzierte, versus verstärkter Schmerzverarbeitung (Meagher et al. 2001). Willoughby und Kollegen (Willoughby et al. 2002) fanden Hinweise, dass Gesunde nach einer traurigen Stimmungsinduktion eine signifikant niedrigere Toleranzzeit beim Cold-Pressor-Task und höhere Score-Werte bei der Schmerz-Katastrophisierung zeigen. Im Besonderen konnte dargestellt werden, dass das Zeigen von depressiven Aussagen die Cold-Pressure-Toleranz reduziert, während freudige Aussagen die Schmerztoleranz verstärken.

In früheren Studien unserer Arbeitsgruppe an Patienten mit einer Major Depression, wurde beobachtet, dass diese eine Hypoalgesie für thermische und elektrische Schmerzreize an der Haut aufzeigten (Bär et al. 2005). Mittels fMRT wurden dann die neurofunktionellen Grundlagen dieser Hypoalgesie für Hitzeschmerz weiter untersucht und man fand eine relative Hyperaktivierung in einem fronto-thalamischen Hirnnetzwerk (Bär et al. 2007). In diesem Zusammenhang soll auch die vorliegende Untersuchung den Einfluss von emotionalen Zuständen, wie sie durch eine Stimmungsinduktion hervorgerufen werden können, auf die Schwellen für Hitzeschmerz untersuchen.

Im Folgenden sollen zum Verständnis der Hintergründe dieser Arbeit zunächst die physiologischen Grundlagen des Schmerzes und der Schmerzverarbeitung, das autonome System, die depressive Störung und letztendlich die Zusammenhänge dieser Faktoren dargestellt werden.

1.2. Schmerz

Eine genaue Beschreibung von Schmerz wurde im vergangenen Jahrhundert im wissenschaftlichen Kontext zunehmend notwendig, um sowohl Physiologie als auch Pathophysiologie und therapeutische Interventionen besser beschreiben zu können. Die „International Association for the Study of Pain (IAPS)“ definierte 1979: „Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder

potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“ (IASP 1979).

Schmerz ist mehr als eine reine Wahrnehmung von äußeren oder inneren Reizen. Er ist ein subjektives, multidimensionales Erlebnis, welches sich aus emotionalen und sensorischen Wahrnehmungsprozessen zusammensetzt (Flöter, T 1998)

Die psychisch-emotionale Verfassung trägt dabei als intrinsischer Faktor maßgeblich zur Art und Weise der Wahrnehmung, Verarbeitung und Beurteilung des Schmerzes bei (Herman und Baptiste 1981; Jakubaschk und Böker 1991; Chapman und Nakamura 1999; Rhudy und Meagher 2000).

So konnte zum Beispiel in wissenschaftlichen Untersuchungen gezeigt werden, dass sowohl Furcht als auch Angst eine Veränderung der Schmerzwahrnehmung bedingen. Bei experimentellen Bestimmungen der Hitzeschmerzschwelle am Zeigefinger, führte Furcht zu einer verminderten Schmerzwahrnehmung, während Angst einen sensibilisierenden Effekt auf Schmerzreize hatte (Rhudy und Meagher 2000).

Auch verschiedene psychiatrische Erkrankungen gehen häufig mit Veränderungen der Schmerzwahrnehmung einher (Lautenbacher und Krieg 1994; Hemphill et al. 1952). Dieses Phänomen wird schon seit Jahrhunderten beobachtet und beschrieben.

Nach schwerwiegenden Gewebsverletzungen (z.B. Darmperforationen oder Verbrennungen) zeigen schizophrene Patienten nur geringe oder sogar keine Schmerzsymptome. Ebenso wird bei schizophrenen Patienten eine erhöhte Inzidenz für stumme Myokardinfarkte festgestellt (Lautenbacher und Krieg 1994; Hemphill et al. 1952).

Eine geringere Schmerzempfindlichkeit wird auch für Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung beschrieben (Schmahl et al. 2008). Selbstmutilationen durch Verbrennungen oder Schnitte, die bei diesem Krankheitsbild gehäuft ausgeführt werden, werden von diesen Patienten häufig als nicht schmerzhaft empfunden (Blumensohn et al. 2002; Bohus et al. 2000; Russ et al. 1999; Jakubaschk und Böker 1991).

Auch Patienten mit Anorexia oder Bulimia nervosa geben an, bei selbst beigebrachten Verletzungen keinen Schmerz zu spüren (Bär et al. 2006; Yaryura-Tobias et al. 1995).

Besonders bei depressiven Erkrankungen gibt es viele Hinweise auf Interaktionen zwischen der psychiatrischen Erkrankung und verändertem Schmerzempfinden (Flöter, T 1998). Einerseits treten bei depressiven Patienten vermehrt Schmerzbeschwerden auf (Lautenbacher und Krieg 1994; von Knorring und Espvall 1974), andererseits findet man bei chronisch Schmerzkranken oft depressive Symptome, die in ihrer Schwere bis zu einer voll ausgebildeten Depression reichen können (Ben-Tovim und Schwartz 1981; Davis et al. 1979; Hall und Stride 1954). Es ist schwierig zu beurteilen, ob die ständigen Schmerzen die Depression verursachen oder ob die Depression das Entstehen chronischer Schmerzen begünstigt (Dworkin und Gitlin 1991; Hendler 1984). Gemeinsame Symptome beider Krankheiten (z.B. verkürzter REM-Schlaf, Hypercortisolämie und pathologischer Dexamethason-Suppressions-test) lassen einen gemeinsamen pathobiologischen Prozess vermuten (Lautenbacher und Krieg 1994; von Knorring und Espvall 1974; Ward et al. 1992; Otto et al. 1989; Ward et al. 1982).

In verschiedenen experimentellen Studien wurde die Schmerzwahrnehmung in unterschiedlichen Stadien und Formen der Depression untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen variieren stark: Die meisten Autoren berichten von einem Anstieg der Schmerzschwellen in der Depression (Lautenbacher und Krieg 1994; Lautenbacher et al. 1999; Adler und Gattaz 1993; Davis et al. 1979), während andere eine Verminderung oder ein Gleichbleiben konstatieren (Piñerua-Shuhaibar et al. 1999; Otto et al. 1989; Ward et al. 1982).

Darüber hinaus wird eine positive Korrelation zwischen Schmerzempfinden und dem Schweregrad (Otto et al. 1989; von Knorring und Espvall 1974; Hall und Stride 1954), bzw. der Dauer der Depression diskutiert (Lautenbacher und Krieg 1994). Eine Beeinflussung der Schmerzschwelle durch Veränderungen der Reaktionszeit auf die Perzeption eines Schmerzreizes oder der zentralen Opioidmechanismen konnte ausgeschlossen werden (Lautenbacher und Krieg 1994). Die zugrundeliegenden Mechanismen, die eine Veränderung der Schmerzwahrnehmung in der Depression bewirken, konnten jedoch bisher nicht genau bestimmt werden. Zudem wurden Faktoren wie z. B. die Veränderung der Schmerzwahrnehmung im Verlauf der Krankheit, mögliche Effekte der Medikation, des Geschlechts und der Lateralisierung der Hemisphären kaum erforscht.

1.3. Die Depression

1.3.1. Klassifikation der Depression

Hauptmerkmal affektiver Störungen sind krankhafte Veränderungen der Stimmung (Affektivität). Dabei unterscheidet man zunächst Depression und Manie. Beide kommen in unterschiedlichen Verlaufsformen vor. Bei so genanntem unipolarem Verlauf prägt nur die Depression oder - sehr selten - nur die Manie das Krankheitsbild. Der bipolare Verlauf ist durch den Wechsel von Depression und Manie charakterisiert. Unipolare Verläufe mit ausschliesslich depressiven Episoden sind deutlich häufiger, als bipolare Verläufe (Möller et al. 2007; Tölle 1999). Darüber hinaus können affektive Störungen monophasisch (einmalig) oder polyphasisch (wiederholt) auftreten. Die ICD-10 teilt die affektiven Störungen zusätzlich zu den Verlaufsformen nach Schweregraden (z.B. leichte, mittelgradige, schwere Depression) zusätzlichem Auftreten von somatischen Symptomen (z.B. Depression mit somatischen Symptomen) oder psychotischer Symptome (z.B. Depression mit psychotischen Symptomen, Manie mit psychotischen Symptomen) ein (World Health Organisation 1993).

1.3.2. Epidemiologie der Depression

Unter den affektiven Störungen kommt den depressiven Erkrankungen bei weitem die größte Bedeutung zu (Möller et al. 2007). Diese Krankheit, die schon von Hippokrates unter dem Namen Melancholie beschrieben wurde, findet sich sehr häufig in unterschiedlichen Abstufungen in der Allgemeinbevölkerung wieder. Etwa 10-15% der deutschen Bevölkerung leiden an behandlungsbedürftigen Depressionen. Die Depression steht an vierter Stelle der führenden Erkrankungen, die am häufigsten zu einem Verlust von Lebensjahren durch Behinderung oder Tod führen (Total disability life years) (Ustün et al. 2004) und gehört zu den häufigsten psychischen Erkrankungen in Deutschland. Das Morbiditätsrisiko wird mit 0,4 - 1 % angegeben. Vieles deutet darauf hin, dass alle sozialen Schichten gleich häufig betroffen sind. Bei den unipolar-depressiven Formen besteht eine eindeutige Geschlechtsdisposition: Das Verhältnis von Frauen zu Männern beträgt 7:3. Die Depression kann in jedem Alter zwischen Kindheit und Senium auftreten. Das

durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen 30 und 45 Jahren (Möller et al. 2007; Huber und Gross 2005).

1.3.3. Ätiopathogenese der Depression

Die Entstehung einer Depression ist multifaktoriell bedingt. In den letzten Jahren haben sich integrative bio-psycho-soziale Modelle zur ätiologischen Erklärung durchgesetzt. In diesem Modell sind genetische Disposition, endogene, somatische und reaktive Faktoren sowie Persönlichkeitsstruktur und Entwicklungsgeschichte eines Menschen ätiopathogenetisch bedeutsam (Möller et al. 2007).

Genetische Disposition: Es zeigt sich eine familiäre Häufung bei Verwandten ersten Grades. Das Erkrankungsrisiko der Kinder beträgt bei einem kranken Elternteil für die unipolare Depression ca. 10%.

Endogene Faktoren: Der Mangel von Noradrenalin und Serotonin wurde schon vor über 20 Jahren mit der Entstehung der Depression in Verbindung gebracht (Amindefizit-Hypothese). Inzwischen haben die Betrachtungen isolierter Aminveränderungen Modifikationen erfahren. Heute steht das Konzept der Dysbalance verschiedener Neurotransmitter im Vordergrund, wobei auch Veränderungen der Rezeptoren in Bezug auf Dichte und Empfindlichkeit gefunden wurden. Neuroendokrinologische Befunde weisen vor allem in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und im Schilddrüsenregelkreis auf Störungen hin (Hyperkortisolismus und reduzierte TSH-Freisetzung im Stimulationstest).

Somatische und psychologische Faktoren: Ungünstige und belastende Ereignisse (z.B. körperliche Erkrankungen, chronische Konflikte, akute Verluste) der Lebensgeschichte begünstigen die Entstehung einer Depression (Möller et al. 2007; Huber und Gross 2005).

Abhängig von der Primärpersönlichkeit, von den Wahrnehmungs- und Verarbeitungsmechanismen eines Menschen kommen diese Faktoren verschieden stark zum Tragen. Häufig sind auch Pharmaka oder psychotrope Substanzen wie Alkohol oder Drogen Ursache, Kofaktor oder Auslöser depressiver Zustände (Möller et al. 2007).

1.3.4. Symptome der Depression

Bei der unipolaren Depression handelt es sich um eine Störung, die meist durch wiederholte depressive Episoden charakterisiert ist. In der Anamnese finden sich dabei keine unabhängigen Episoden mit gehobener Stimmung und vermehrtem Antrieb (Manie) (World Health Organisation 1993). In der Regel durchlaufen die Kranken in ihrem Leben mehr als eine Phase (polyphasischer Verlauf). Die erste depressive Episode kann akut oder schleichend beginnen, die Dauer schwankt interindividuell sehr stark und reicht von wenigen Wochen bis zu vielen Monaten.

Die typischen Symptome der depressiven Episode werden in der International Statistical Classification of Diseases und Related Health Problems (ICD-10) wie folgt beschrieben:

"Der betroffene Patient leidet unter einer gedrückten Stimmung und einer Verminderung von Antrieb und Aktivität. Die Fähigkeit zu Freude, das Interesse und die Konzentration sind vermindert. Ausgeprägte Müdigkeit kann nach jeder kleinsten Anstrengung auftreten. Der Schlaf ist meist gestört, der Appetit vermindert. Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen sind fast immer beeinträchtigt. Sogar bei der leichten Form kommen Schuldgefühle oder Gedanken über die eigene Wertlosigkeit vor. Die gedrückte Stimmung verändert sich von Tag zu Tag wenig und reagiert nicht auf Lebensumstände. Dieser Verlust der affektiven Schwingungsfähigkeit kann von so genannten somatischen Symptomen, wie Appetitverlust oder Früherwachen, Morgentief, deutliche psychomotorische Hemmung, Agitiertheit, Interessenverlust, Gewichtsverlust und Libidoverlust begleitet werden. [...] Die Stimmungsänderung kann durch zusätzliche Symptome wie Reizbarkeit, exzessiven Alkoholgenuss, histrionisches Verhalten, Verstärkung früher vorhandener phobischer oder zwanghafter Symptome oder durch hypochondrische Grübeleien verdeckt sein. [...] Abhängig von Anzahl und Schwere der Symptome ist eine depressive Episode als leicht, mittelgradig oder schwer zu bezeichnen. Für die Diagnose depressiver Episoden aller drei Schweregrade wird gewöhnlich eine Dauer von mindestens zwei Wochen verlangt; kürzere Zeiträume können berücksichtigt werden, wenn die Symptome ungewöhnlich schwer oder schnell auftreten" (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2008).

Den Patienten geht die emotionale Schwingungsfähigkeit verloren und sie wirken dabei häufig gleichgültig. Die Abschwächung der Sympathiegefühle gegenüber nahen Bezugspersonen wird als quälend empfunden und häufig zum Gegenstand von Selbstanklagen gemacht.

Es findet sich in schwereren Fällen ein "Nicht-traurig-sein-können", welches von Kurt Schneider 1920 treffend als "Gefühl der Gefühllosigkeit" bezeichnet worden ist. Tagesschwankungen der Stimmung treten auf, die häufig mit einem morgendlichen Tief verbunden sind. Das Denken ist verlangsamt und eingeengt, es kreist um wenige, ständig wiederkehrende Themen.

Durch die verminderte Konzentrations- und Aufnahmefähigkeit entsteht der Eindruck einer Störung der mnestischen- und intellektuellen Funktionen (sog. Pseudodemenz) (Möller et al. 2007; Huber und Gross 2005).

Die Prognose einer Depression - quoad vitam - wird durch die Suizidalität beeinträchtigt. Die Suizidrate bei der monopolar-depressiven Verlaufsform liegt bei 12 % (Angst 1980).

Die psychopathologischen Symptome werden oft von somatischen Beschwerden begleitet. Zum einen sind dies leibliche Missempfindungen, zum anderen sind es Störungen der vegetativen Funktionen, die den Depressiven beeinträchtigen (Huber und Gross 2005).

Schmerzen gehören zu den häufigsten leiblichen Missempfindungen in der Depression. Unabhängig vom Alter und Geschlecht finden sie sich bei bis zu 92 % der Patienten. Frauen leiden vermehrt an Kopf- und Brustschmerzen, während Männer mehr über Schmerzen in Muskeln und Sehnen klagen (Réthelyi et al. 2001; Corruble und Guelfi 2000).

Der Schmerz und die Depression treten nicht nur häufig miteinander auf, sondern scheinen sich auch gegenseitig zu beeinflussen (Meana 1998; Lautenbacher und Krieg 1994). Bei depressiven Patienten, die zusätzlich über Schmerzen klagen, wurde ein schwererer Verlauf der Krankheit beobachtet (Fassbender et al. 1997; Knorrning 1975). Dabei ist es möglich, dass die Depression einen schmerz-sensibilisierenden Effekt hat; es ist aber auch möglich, dass die Depression von den Schmerzen verstärkt wird (Dworkin et al. 1995).

Darüber hinaus leiden Depressive vermehrt an lokalen oder generalisierten Druck-, und Schwereempfindungen, für die meist kein organisches Korrelat gefunden werden kann (Huber und Gross 2005).

Die eng mit diesen leiblichen Missempfindungen vergesellschafteten vegetativen Funktionsstörungen beeinträchtigen hauptsächlich die Herz-Kreislauf-, die gastrointestinalen- und die sekretorischen Funktionen.

Neben Schlafstörungen, Inappetenz und Obstipation sind oft Herzrhythmusstörungen (Tachykardien), Amenorrhoe, Verlust von Libido und Potenz, Hyperhidrosis, Trockenheit des Mundes, Schwindelgefühle und zentrale Störungen der Temperaturregulation als Bestandteile des depressiven Syndroms zu finden. Diese Symptome werden häufig durch die anticholinergen Eigenschaften der Antidepressiva verstärkt (Huber und Gross 2005).

Die vegetativen Funktionsstörungen sind nicht nur als negative Begleiterscheinungen zu betrachten, sondern als pathognomonische Veränderungen der Depression, die maßgeblich den Verlauf der Krankheit mitbestimmen können (Huber und Gross 2005). Es wird angenommen, dass die vegetative Dysregulation die Gefahr kardiovaskulärer Erkrankungen erhöht. In vielen Studien wurde für die Depression das gemeinsame Auftreten einer koronaren Herzkrankheit, einem Herzinfarkt oder dem Versterben infolge eines Herzinfarktes beschrieben. Depressive haben demnach ein 3 - 4-fach erhöhtes Risiko, (kurz- oder langfristig) an den Folgen eines Herzinfarktes zu versterben (Lespérance und Frasure-Smith 2007; Rechlin et al. 1994), bzw. konnten bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit in 18-60% der Fälle depressive Symptome diagnostiziert werden, die bis zu einer voll ausgeprägten Major-Depression reichten (Herrmann-Lingen 2001; Nemeroff et al. 1998).

1.3.5. Therapie der Depression

Die Depressionsbehandlung stützt sich im Wesentlichen auf zwei Therapieverfahren:

- die medikamentöse Therapie mit Antidepressiva (AD)
- Supportive psychotherapeutische und sozialpsychiatrische Verfahren

Die Auswahl eines Therapieverfahrens oder einer Kombination wird dabei im Wesentlichen vom Schweregrad, der Verlaufsform und auch vorliegenden komorbiden Erkrankungen abhängig gemacht.

Die *medikamentöse Therapie* richtet sich ebenfalls nach dem klinischen Erscheinungsbild der Depression sowie nach dem Nebenwirkungsprofil des Präparates. In Tabelle 1 ist eine beispielhafte Übersicht der Leitsymptome und der medikamentösen Behandlung dargestellt.

Die *supportive Psychotherapie* mit der Erstellung eines Gesamtbehandlungsplanes bildet die Grundlage der Behandlung. Der Schwerpunkt der Therapiemaßnahmen orientiert sich am klinischen Bild und der wahrscheinlichen Erkrankungsursache.

Tabelle 1: Leitsymptome und medikamentöse Behandlung der Depression (Tabelle modifiziert nach Möller und Laux 2007), AD=Antidepressivum, NL= Neuroleptikum

Leitsymptome	Medikation
Antriebs- und Denkhemmung	nicht sedierendes AD (z.B. Citalopram)
Unruhe, Angst	Sedierendes AD (z.B. Mirtazapin)
(multiple) funktionelle Organbeschwerden	z.B. Mirtazapin, Duloxetin
Psychotische Symptome wie Schuld- oder Verarmungswahn	AD plus NL (z.B. Olanzapin)
Grübelzwang, Zwangsgedanken und -handlungen	z.B. Olanzapin

Folgende Antidepressiva (mit häufigsten Nebenwirkungen [NW]) stehen derzeit zur Verfügung:

- Selektive Serotonin- Wiederaufnahmehemmer (NW: Unruhe, Übelkeit)
- Selektiv serotonerg und noradrenerg bzw. nur selektiv noradrenerg wirkende Antidepressiva (NW: Müdigkeit, Blutdruckanstieg, Schlafstörung, Schwitzen)
- Trizyklische Antidepressiva (NW: anticholinerge Effekte, Blutdrucksenkung)
- Monoaminoxidase-Hemmer (NW: Unruhe, Schlafstörungen)

Bei leichtgradigen Depressionen kann ein Therapieversuch mit Johanniskraut unternommen oder auch lediglich mit supportiven Verfahren behandelt werden.

Unterstützend kommen auch die Lichttherapie, Hypnotika, Benzodiazepine und niedrigpotente Neuroleptika zum Einsatz.

Eine sehr gut wirksame, nicht-medikamentöse Therapie ist die Elektrokrampftherapie (EKT).

Ein relativ neuer Therapieansatz zur Behandlung der (pharmakoresistenten) Depression ist die elektrische Vagusnervstimulation (VNS). Hierbei werden schwache

elektrische Impulse, mit Hilfe des implantierten NeuroCybernetic Prothesis® (NCP) Systems (Cyberonics, Houston, TX), an den (meist linken) Vagusnerv appliziert. Diese Methode setzt an der Schnittstelle von Vegetativum und Depression an und verdeutlicht die engen Beziehungen der beiden Systeme zueinander.

Die Therapieoptionen bei Depression weisen auch interessante Überschneidungen mit den Behandlungsmöglichkeiten von Schmerzproblemen auf: Beispielsweise werden Antidepressiva (z.B. Mirtazapin, Amitriptylin) auch erfolgreich zur Behandlung von Schmerzen eingesetzt, weil diese ein breites und umfassendes Rezeptorprofil zeigen (van Schayck et al. 1998; Krishnan und France 1989). Ebenso konnte mit Hilfe der EKT eine deutliche Linderung von Schmerzproblemen erzielt werden (Rasmussen und Rummans 2000).

Die Möglichkeiten der Schmerzbehandlung mit Antidepressiva lassen Beziehungen von Depression mit Schmerz vermuten.

1.4. Das autonome Nervensystem

Das autonome Nervensystem (ANS) bildet zusammen mit dem somatischen Nervensystem das Nervensystem der Wirbeltiere. Die "Autonomie" bezieht sich dabei auf den weitestgehenden Entzug dieses Teilsystems von der willkürlichen Kontrolle durch das Bewusstsein. Das ANS kontrolliert lebenswichtige Funktionen wie Atmung, Blutdruck, Verdauung und Stoffwechsel. Auch einzelne Organe oder Organsysteme wie die Sexualorgane, Drüsen oder die inneren Augenmuskeln werden vom vegetativen Nervensystem beeinflusst. Sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem finden sich vegetative Anteile (Trepel 1999).

1.4.1. Anatomische Grundlagen

Der efferente (ausführende oder motorische) Teil des ANS wird traditionell in Sympathikus und Parasympathikus unterteilt. Davon wird das enterische Nervensystem (intramurales Nervensystem) als eigenständiger Teil abgegrenzt. Im Gegensatz zu den beiden anderen Teilen unterliegt dieses weniger der Regulation des ZNS. Es funktioniert weitestgehend unabhängig und dient besonders der Innervation des Darms (Hugdahl 1996).

Die Zellkörper der präganglionären Neurone des Sympathikus liegen im Bereich des Brust- und Lendenmarks. Die Axone dieser Neurone sind dünn, aber zum großen Teil

myelinisiert. Sie verlassen das Rückenmark über die Vorderwurzeln und ziehen von dort zu den paaren paravertebralen Ganglien sowie zu den unpaaren prävertebralen Bauchganglien. Die paravertebralen Ganglien sind in den Grenzsträngen organisiert, die sich links und rechts von der Wirbelsäule befinden. Von den Grenzsträngen ziehen die postganglionären Axone einerseits zu den Erfolgsorganen in der Peripherie, andererseits über spezielle Nerven zu den Organen im Kopfbereich, im Brust-, Bauch- und Beckenraum (Schmidt et al. 2000).

Der Parasympathikus hingegen entspringt im Hirnstamm und im Sakralmark. Sowohl myelinisierte als auch unmyelinisierte Axone ziehen von dort zu den parasympathischen Ganglien, welche in der Nähe der Erfolgsorgane liegen (Trepel 1999).

Sympathische und parasympathische Neurone unterscheiden sich auch hinsichtlich der Transmitter, die sie in ihren Erfolgsorganen ausschütten. Während das erste Neuron beider Anteile des ANS stets Acetylcholin als Transmitter verwendet, benutzt das zweite sympathische Neuron in der Regel Noradrenalin und das zweite parasympathische Acetylcholin. Eine Ausnahme bildet die sympathische Innervation der Schweißdrüsen, die ebenfalls cholinerg ist, also über Acetylcholin vermittelt ist (Trepel 1999).

Sympathikus und Parasympathikus haben ein gemeinsames übergeordnetes vegetatives Steuerzentrum, den Hypothalamus. In diesem Teil des Zwischenhirns wird die sinnvolle Kooperation von beiden gesteuert und damit das innere Körpermilieu aufrecht erhalten. Andere Hirnregionen können über ihn auf das ANS Einfluss nehmen, insbesondere das limbische System. Weiterhin finden sich vegetative Integrationszentren in der Formatio reticularis des Hirnstamms, von denen aus selektiv parasympathische und sympathische Zentren angesteuert werden. Allerdings steht auch die Formatio reticularis unter partieller Kontrolle des Hypothalamus und schickt ihre vegetativen Impulse größtenteils über sympathische oder parasympathische Neurone in die Peripherie (Trepel 1999).

Bis auf wenige Ausnahmen werden alle inneren Organe von Sympathikus und Parasympathikus gesteuert. Dabei führt die Reizung sympathischer Nerven z.B. zur Zunahme von Herzfrequenz und Schlagvolumen des Herzens, zur Abnahme der Darmmotilität, zur Erschlaffung von Gallenblase und Bronchien sowie zur Kontraktion der Sphinkteren des Gastrointestinaltraktes. Die Erregung der parasympathischen Innervation dieser Organe führt zu entgegengesetzten Effekten: Abnahme der

Herzfrequenz und Kontraktionskraft der Vorhöfe, Zunahme der Darmmotilität, Kontraktion von Gallenblase und Bronchien sowie Erschlaffung der Sphinkteren des Gastrointestinaltraktes (Schmidt et al. 2000). Die vorherrschende Meinung, dass die zwei Teile des ANS rein antagonistisch wirken und die Aktivierung des einen gleichzeitig zur Hemmung des anderen führt, wurde in den letzten Jahren in Frage gestellt. Neuere psychophysiologische Untersuchungen zeigen, dass einige der klassischen Doktrinen über die Funktion des ANS nicht mehr haltbar sind (Berntson et al. 1991). Als eine Alternative zur klassischen Theorie des autonomen Antagonismus entwickelten Berntson et al. das Modell des „autonomic space“, welches beinhaltet, dass die Regulation des ANS auf einem multidimensionalen System beruht, das gekoppelte und ungekoppelte Aktivierungsmodi umfasst. Ein Beispiel dafür wären Angstreaktionen, bei denen Zeichen einer sympathischen Aktivierung in einigen Zielorganen, wie die Erhöhung der Herzfrequenz, gleichzeitig mit parasympathischen Reaktionen, wie der Zunahme der Darmmotilität, auftreten. Ein anderer Beleg für die Multidimensionalität der autonomen Regulation ist die Entkopplung der sympathischen und parasympathischen Teile, bei der die Aktivierung des einen, den anderen unverändert lässt. Zu sehen ist dies bei einem Anstieg der Herzfrequenz infolge einer körperlichen Anstrengung. In bestimmten Grenzen wird solch ein Anstieg durch eine Hemmung der vagalen (parasympathischen) Innervation vermittelt, ohne dass es dabei zu einer reziproken Erhöhung der Sympathikusaktivität kommt (Hugdahl 1996).

Der afferente (sensible) Teil dagegen wird nicht in einen sympathischen und parasympathischen Anteil gegliedert, da er weder funktionell noch strukturell eine Zweigliederung aufweist. Die viszerosensiblen Impulse aus den Eingeweiden können z.T. bewusst werden (Magenschmerzen, Völlegefühl u.a.), zum größten Teil werden sie aber, ohne unser Bewusstsein zu erreichen, reflektorisch mit sympathischen oder parasympathischen Zentren verschaltet (Trepel 1999).

1.4.2. Die kardiale autonome Funktion

Die dynamische Leistung des Herzens wird stark durch das zentrale Nervensystem beeinflusst. Efferente Verbindungen zum Herzen bestehen aus sympathischen und parasympathischen Fasern, welche den Schrittmacher, reizleitende und kontraktile Gewebe des Herzens innervieren.

Die sympathischen Fasern entspringen präganglionären kardialen Neuronen, die in dem oberen thorakalen Segment des Rückenmarks lokalisiert sind. Die präganglionären Fasern laufen zum Ganglion stellatum, wo sie sich mit postganglionären Fasern verbinden und die Erfolgsorgane innervieren, so auch die Schrittmacherzellen des sinoatrialen (SA)-Knotens, das Vorhofmyokard, den atrioventrikulären (AV)-Knoten und das Ventrikelmyokard. Die sympathische Innervation des SA-Knotens hat durch die Erhöhung der Herzfrequenz einen positiv chronotropen Effekt. Die Beeinflussung des AV-Knotens resultiert aus der Beschleunigung der Reizüberleitung in einer positiv dromotropen Wirkung. Außerdem führt die Stimulation des Ventrikelmyokards zu einer erhöhten Kontraktilität (positiv inotrop).

Die parasympathische Regulation des Herzens wird durch den Nervus vagus realisiert und entspringt in präganglionären Fasern im dorsalen motorischen Kern und im Nucleus ambiguus der Medulla oblongata. Die präganglionären vagalen Fasern (Rami cardiaci des N. vagus) verlaufen abwärts hin zu intrakardialen Ganglien in der Herzwand, wo sie sich mit postganglionären Fasern verbinden und kardiales Gewebe innervieren (Wittling et al. 1998).

Dabei vermindert der rechte Nervus vagus über den Sinusknoten die Herzfrequenz, der linke erhöht über den AV-Knoten überwiegend die atrioventrikuläre Überleitungszeit. Im Gegensatz zum Sympathikus innerviert der Parasympathikus nicht die Herzkammern. Insgesamt überwiegt im Vergleich zum Sympathikus der Einfluss des Vagus auf die Ruhefrequenz des Herzens. Dies zeigt sich daran, dass bei einer Blockade von Sympathikus und Parasympathikus, z.B. durch Ganglienblocker, mit dem Wegfall der dominierenden frequenzsenkenden Vaguswirkung eine Tachykardie auftritt (Schmidt et al. 2000).

Sympathische und parasympathische Efferenzen zum Herzen werden von einem hierarchischem System aus Kontrollzentren im Kortex und Hirnstamm moduliert, welche in den bulbomedullären Nucleus, der für vagaler Kontrolle zuständig ist, in präganglionäre sympathische Neurone im Rückenmark projizieren. Auf subkortikalem Niveau sind die rostrale ventrolaterale Medulla, das periaquäduktale Grau, der laterale und paraventriculäre Hypothalamus und die zentralen Kerne der Amygdala von besonderer Bedeutung für die kardiale Regulation. Es gibt unterschiedliche Hinweise dafür, dass der zerebrale Kortex ebenfalls an der neuralen Regulierung des Herzens beteiligt ist. Kortikale Gebiete, die einen starken Einfluss auf nahezu alle

Aspekte der kardialen Leistung ausüben, sind der insuläre Kortex, der mediale präfrontale Kortex, der posteriore orbitale Kortex und Teile des somatischen motorischen und sensiblen Kortex (Wittling et al. 1998).

1.4.3. Der Barorezeptorenreflex

Die Anpassung der Kreislauffunktion an wechselnde Bedingungen erfolgt durch eine Kombination von regionalen und übergeordneten (überregionalen) Regulationsvorgängen, deren Effekte eng miteinander verbunden sind. Der Funktionszustand des Kreislaufs wird dazu von Rezeptoren an den verschiedensten Stellen des kardiovaskulären Systems ständig kontrolliert. Einen kurzfristigen Regulationsmechanismus zur Anpassung des Blutdrucks an die Anforderungen des Organismus stellt der Barorezeptorenreflex dar. Dieser fungiert als negatives Feedback-System. Dabei kann eine Veränderung des Blutdrucks bereits binnen eines Herzzyklus zur Veränderung der Herzfrequenz führen (Schmidt et al. 2000).

Der Reflex beinhaltet afferente und efferente Bahnen sowie zentralnervöse Regelzentren. Die afferente Bahn besteht aus den Barorezeptoren, die hauptsächlich in der Tunica adventitia des Carotissinus und des Aortenbogens liegen (Abb.1). Außerdem finden sich Barorezeptoren in der Arteria carotis communis, der Arteria subclavia und in den Koronararterien (Hilz et al. 2000). Die Rezeptoren sind mit viskoelastischen Elementen der Gefäßwände verbunden. Durch Dehnung der Gefäßwände in Abhängigkeit von der Größe des transmuralen Drucks werden die Rezeptoren erregt. Über den N. vagus und den N. glossopharyngeus laufen die afferenten Impulse zu den Kreislaufzentren in der Medulla oblongata und dem Rhombenzephalon (Schmidt et al. 2000). Dabei kommt es zur Depolarisation der Zellmembran durch Änderung ihrer Ionenleitfähigkeit. Positiv geladene Natriumionen strömen in die Zelle ein und führen dazu, dass sich das Zellpotenzial von 70 mV auf 20 mV erhöht. Diese Potenzialänderung wird Aktionspotenzial genannt. Durch die Öffnung von Kaliumkanälen strömen Kaliumionen nach außen. Zusätzlich kommt es zur Inaktivierung der geöffneten Natriumkanäle, wodurch sich das Zellpotenzial langsam wieder auf das Ausgangsniveau begibt. Die Aktionspotenziale werden nun an benachbarte, noch nicht erregte Nervenabschnitte weitergeleitet. Somit wird eine Reizweiterleitung ermöglicht (Greger 2001).

Die erste Relaisstation für die weitergeleiteten Impulse ist der ipsilaterale Nucleus tractus solitarius (NTS). Dessen Neuronen werden durch die Freisetzung von L-Glutamat erregt und sie erregen wiederum kardiovagale, cholinerge Neurone des Nucleus ambiguus (NA) und GABA-erge Neurone der kaudalen ventrolateralen Medulla. Von dort aus werden exzitatorische sympathische Neurone der rostralen ventrolateralen Medulla gehemmt. Zusätzlich hemmen Neurone des NTS die Freisetzung von Vasopressin aus Neuronen der supraoptischen und paraventriculären Kerne. Die Eingangssignale des Barorezeptoren werden im präoptischen, vorderen Hypothalamus integriert. Weitere Zentren, die an der Kontrolle des Baroreflexes beteiligt sind, liegen u.a. in der Amygdala und im dorsalen motorischen Vaguskern (Hilz et al. 2000). Dieser entsendet efferente Vagusfasern, welche im Falle einer Blutdrucksteigerung aktiviert werden und durch ihre Innervation der Herzmuskulatur zu einer Abnahme der Herzfrequenz führen (Brownley et al. 2000). Durch die GABA-erge Hemmung sympathischer Neurone wird außerdem die tonische Aktivität der sympathischen vasokonstriktorisches Fasern reduziert. Im Gefäßbett erfolgt durch Dilatation der arteriellen Widerstandsgefäße eine Abnahme des totalen peripheren Widerstandes (TPW) und eine Kapazitätzunahme des venösen Systems, wodurch weniger Blut zum Herzen zurückfließt und damit das Schlagvolumen (SV) und das Herzzeitvolumen (HZV) des Herzens reduziert werden. Diese Veränderungen führen zusammen mit einer Abnahme von Herzfrequenz und Kontraktionskraft des Herzmuskels zu einer Senkung des arteriellen Blutdrucks. Bei verminderter Erregung der Barorezeptoren auf Grund von arteriellen Drucksenkungen laufen entgegengesetzte Reaktionen mit dem Ergebnis ab, dass der arterielle Druck wieder ansteigt (Schmidt et al. 2000).

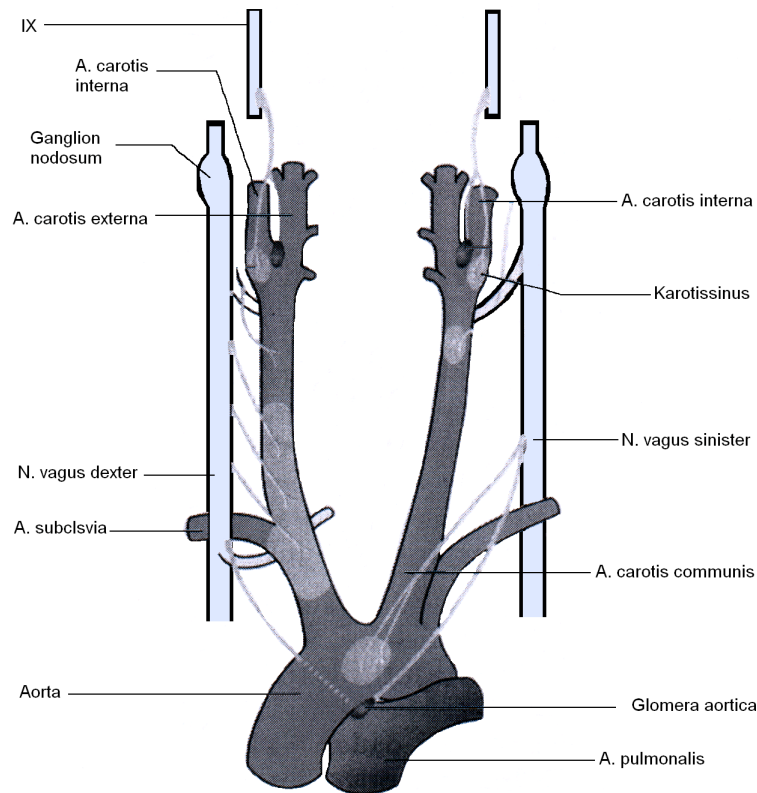


Abbildung 1: Rezeptoren und Afferenzen des Barorezeptorenreflexes nach Thews und Vaupel
aus „Die Analyse der Blutdruckregulation bei autonomer Dysfunktion“ (Haensch und Jörg 2005)

Barorezeptoren reagieren nicht nur auf die Höhe des Blutdrucks, sondern auch auf die Geschwindigkeit des Druckanstiegs. Sie sind also Proportional-Differential-Fühler und liefern damit nicht nur Informationen über den mittleren arteriellen Druck, sondern zugleich auch über die Größe der Blutdruckamplitude, die Steilheit des Druckanstiegs und die Herzfrequenz (Schmidt et al. 2000). Die hemmenden Einflüsse der arteriellen Barorezeptoren sind bereits bei normalen Blutdruckwerten wirksam, so dass ihnen auch in physiologischen Druckbereichen eine Rolle als „Blutdruckzügler“ zufällt (Schmidt et al. 2000).

Ein Maß zur Beschreibung des Baroreflexes stellt die Baroreflex- Sensitivität (BRS) dar. Sie wird aus reflektorischen Änderungen der HR (RR-Intervall) als Folge von systolischen Blutdruckänderungen (sBP) berechnet. Steigt der Blutdruck an, so wird die initiale reflektorische Bradykardie ausschließlich über die Aktivierung des Parasympathikus gesteuert (vgl. Abb. 2). Danach erst erfolgt eine Abnahme des sympathischen kardialen Tonus. Die reflektorische Tachykardie aufgrund einer Blutdruckabnahme ist initial ebenfalls durch Abnahme des vagalen Tonus und später

erst durch sympathische Stimulation bedingt. Die Analyse der spontanen Schwankungen von Blutdruck und RR-Intervallen erlauben demnach eine Bestimmung des vagal vermittelten Barorezeptorenreflexes (Malberg et al. 1999).

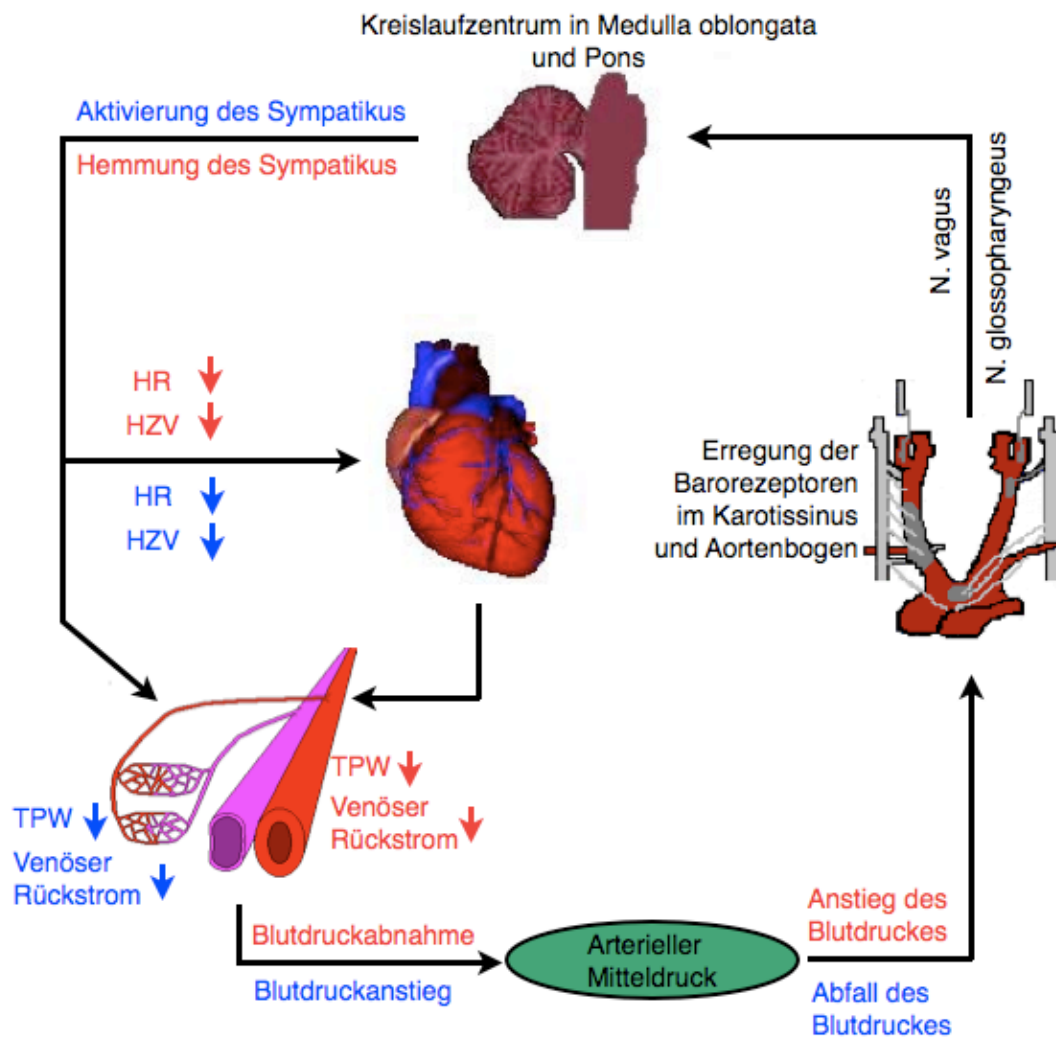


Abbildung 2: Blutdruckregulation über den Barorezeptorenreflex: Der primäre Anstieg oder Abfall des arteriellen Drucks wird durch die Barorezeptoren im Karotissinus und Aortenbogen gemessen. Die Höhe des Druckes wird dann durch den N. vagus und den N. glossopharyngeus an das Kreislaufzentrum in der Medulla Oblongata und der Pons weitergegeben. Dort kommt es bei einem erhöhten Blutdruck zur Hemmung und bei erniedrigtem Blutdruck zur Aktivierung des Sympathikus. Ersteres führt zur Abnahme der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens sowie zu einer Vasodilatation, welche eine Reduktion des Totalen Peripheren Widerstandes und somit einen verminderten venösen Rückstrom zum Herzen zur Folge hat. Dadurch nimmt der arterielle Druck ab. Im Falle einer Aktivierung des Sympathikus wird die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen erhöht, die Gefäße kontrahieren sich und der Totale Periphere Widerstand erhöht sich. Dies führt zu einem vermehrten venösen Rückstrom zum Herzen. Diese Mechanismen haben eine Zunahme des Blutdrucks zur Folge. (HR= Herzrate, HZV= Herzzeitvolumen, TPW= totaler peripherer Widerstand)

1.5. Standardisierte Herzfrequenzanalyse

Das vegetative Nervensystem reguliert als Kontrollorgan für die Kreislauffunktion den Einfluss verschiedener physiologischer Größen auf Herz und Kreislauf und passt deren Funktion an den Bedarf an (Baumert et al. 1995).

Die Herzfrequenz (HR) des Menschen unterliegt einer ständigen Variation. Diese wird als Herzfrequenzvariabilität (HRV) bezeichnet und ist durch die Aktivität des autonomen Nervensystems bedingt. Sie kann als Maß für dessen Funktionszustand untersucht werden. Beispielsweise wird die HRV durch die Atmung beeinflusst: Bei Inspiration kommt es zu einer leichten Beschleunigung, bei Expiration zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz (sog. respiratorische Sinusarrhythmie [RSA]) (Baumert et al. 1995; Lombardi 2002).

Bei der Modulation der Herzfrequenz wirken die stimulierenden sympathischen Bahnen und die hemmenden parasympathischen (vagalen) Bahnen unterschiedlich schnell: Die vagalen Bahnen reagieren so schnell auf afferente Reize, dass es ihnen möglich ist, von einem Herzschlag zum nächsten eine Verzögerung herbeizuführen. Dadurch kann der respiratorische Zyklus unmittelbar als RSA in der HRV wiedergegeben werden (Baumert et al. 1995; Kleiger et al. 1992).

Die Wirkung sympathischer Efferenzen auf die Herzfrequenz setzt erst nach einer gewissen Latenz ein und hält über mehr als einen Herzschlag an. So ergibt sich eine zyklische Zu- und Abnahme des sympathischen Einflusses mit einer charakteristischen Periodik von etwa 10 Sekunden (Moser et al. 1998; Baumert et al. 1995). Folglich gibt die *mittlere* Herzfrequenz nur sehr global über den Zustand des vegetativen Nervensystems Auskunft, da kurz- oder langfristige (vegetativ beeinflusste) Schwankungen der Herzaktion nicht erfasst werden. Genauere Aufschlüsse zur Intaktheit des Vegetativums und der kardialen Funktionen gewährt die computerisierte Messung der *momentanen* Herzfrequenz von einem Herzschlag zum nächsten (R-R Intervall in ms), bei der die HRV berücksichtigt wird.

Die Analyse der Herzratenvariabilität ist eine nichtinvasive Methode, die die Modulation der vegetativen Einflüsse am Herzen beschreibt (Malik 1996; Baumert et al. 1995; Rechlin 1995).

Bei Herzgesunden findet man eine hohe HRV – eine signifikant verringerte HRV kann Hinweis auf schwere kardiovaskuläre Störungen geben (Musselman et al. 1998).

Seit dem Forschungsergebnisse belegen, dass die Depression mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen einhergeht, wurde die Analyse der HRV in der psychiatrischen Diagnostik und Forschung forciert (Lespérance und Frasure-Smith 2007; Nemeroff et al. 1998; Yeragani et al. 1995). Es wurde vorrangig untersucht, ob und in welchem Maß die vegetativen Störungen in der Depression die kardialen Funktionen beeinträchtigen. Wissenschaftliche Studien, die sich mit der autonomen Regulation (im speziellen der HRV) in der Depression befassten, zeigten widersprüchliche Ergebnisse. Manche berichteten über eine verminderte parasympathische Aktivität, währenddessen andere Autoren diesbezüglich keine Unterschiede zwischen Depressiven und Gesunden fanden (Guinjoan et al. 1995; Rechlin et al. 1994; Dalack und Roose 1990). Eine ähnlich widersprüchliche Situation besteht auch hinsichtlich der sympathischen Aktivität. Hier konnte eine Steigerung (Guinjoan et al. 1995), eine Minderung (Tulen et al. 1996) und ein Gleichbleiben (Moser et al. 1998) des Sympathikotonus bei Depressiven beobachtet werden.

Die widersprüchlichen Ergebnisse dieser Studien sind möglicherweise auf die Verwendung unterschiedlicher Diagnosekriterien, variabler Medikationen und einer zu geringen Kontrollgruppe zurückzuführen.

1.6. Zusammenhänge von Schmerz, vegetativem Nervensystem und Affekt

Die Depression und der Schmerz stehen, wie auch bereits im Vorangehenden erläutert, in einem engen Zusammenhang mit dem vegetativen Nervensystem (Moser et al. 1998; Yeragani et al. 1995; Davidson und Turnbull 1986).

Viele Symptome der Depression (Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Libidoverlust usw.) sind Ausdruck einer gestörten autonomen Regulation (Bicakova-Rocher et al. 1996; Yeragani et al. 1995; Davidson und Turnbull 1986). Die zugrunde liegenden Veränderungen des Vegetativums werden in der Literatur kontrovers diskutiert (Bär et al. 2004; Moser et al. 1998; Yeragani et al. 1991; Dalack und Roose 1990). Zeichen erniedrigter Parasympathikusaktivität könnten beispielsweise die Mundtrockenheit und die Obstipation sein, während die Diarrhoe eher für eine gesteigerte Sympathikusaktivität spricht (Guinjoan et al. 1995; Davidson und Turnbull 1986). Neben diesen häufig beschriebenen, klinisch-sichtbaren Symptomen der autonomen Dysregulation werden in neueren Arbeiten vermehrt Zeichen der gestörten kardialen Funktionen depressiver Patienten publiziert. Als eine Ursache der häufigen

Komorbidität von Depression und kardialer Erkrankung werden Veränderungen des Vegetativums vermutet (Agelink et al. 2001). Die Untersuchungen des ANS (durch Bestimmung der HRV) zeigen bei Depressiven insgesamt jedoch widersprüchliche Resultate, wie bereits im Kapitel 1.3. ausgeführt. Das erhöhte Risiko von Patienten mit depressiver Störung für kardiovaskuläre Erkrankungen (Anda et al. 1993; Roose et al. 1991) und das häufige Auftreten depressiver Symptome bei herzkranken Patienten verlangt nach weiteren, interdisziplinären Untersuchungen, die die Beziehungen der autonomen neurokardialen Regulation zur Depression aufklären (Lespérance und Frasura-Smith 2007).

Akuter Schmerz wird immer von vegetativen Aktivierungs- und Stressreaktionen begleitet. Dazu gehören beispielsweise die Erhöhung der Pulsfrequenz und des Blutdrucks, eine vermehrte Schweißsekretion oder die Erweiterung der Pupillen (Flöter, T 1998). Chronischer Schmerz (z.B. bei M. Sudeck) kann Ausdruck einer vegetativen Dysregulation sein, bzw. kann er (z.B. bei chronischem Spannungskopfschmerz) mit einem veränderten Vegetativum einhergehen (Benarroch 2001; Pogacnik et al. 1993). Diese Beziehungen von Schmerz und Depression sind durch Interaktionen neuronaler Leitungsbahnen auf unterschiedlichen Ebenen (Peripherie, Dorsalhorn der Wirbelsäule, Hirnstamm, Vorderhirn) bedingt (Benarroch 2001).

Nozizeptive- und autonome Regulationszentren sprechen häufig auf den gleichen somatischen oder viszerale Input an. Sie empfangen zusammenlaufende, nozizeptive und viszerosensorische Informationen aus der Peripherie und aktivieren Gruppen afferenter Neuronen, die autonome, antinozizeptive, und Verhaltensreaktionen auf schmerzhaftes sowie viszerale Stimuli bewirken können (Benarroch 2001).

Aus den bisherigen Ausführungen werden die engen Verbindungen von Schmerz und dem autonomen Nervensystem im Zusammenhang mit Depression deutlich. Die experimentelle Untersuchung dieser Zusammenhänge von depressiven Patienten im klinischen Kontext und dem Vergleich mit nicht Erkrankten, scheint zunächst naheliegend. Trotzdem ergeben sich aufgrund einer Vielzahl von möglichen konfundierenden Variablen, wie z.B. dem Bestehen einer Medikation, einer laufenden Psychotherapie oder auch der Institutionalisierung Schwierigkeiten für die Interpretation von psychophysischen und neurophysiologischen Ergebnissen. Dies

stellt die Rationale für die in dieser Untersuchung angewandten experimentellen Methode zur Stimmungsinduktion dar.

1.7. Stimmungsinduktion

In der psychologischen Forschung entstand im Laufe des vorigen Jahrhundert ein zunehmendes Bewusstsein, dass Emotion und Gedanken in einem engen Zusammenhang stehen. Für eine geraume Zeit in der Geschichte der akademischen Psychologie wurden beide jedoch recht unabhängig voneinander erforscht, als ob sie im weitesten Sinne für das jeweilige Verständnis füreinander irrelevant wären. Dies geschah aus drei Gründen: Erstens bestand die Tendenz, sich der Erforschung von Emotionen mit Tiermodellen zu nähern, bei denen die Rolle von kognitiven Prozessen wie Gedanken weniger offensichtlich sind. Zweitens untersuchte man kognitive Prozesse meist in einem neutralen emotionalen Zustand und drittens bemühte man sich bei diesen Studien geradezu, Material zu verwenden, das frei von emotionalen Inhalten war. In den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts vollzog sich ein deutlicher Wandel, bei dem die Beziehung von Gedanken und Emotionen zu einem sehr aktiven Gebiet der psychologischen Forschung wurde (Martin 1990). Einer der größten Hinderungsgründe für die komplementäre Erforschung war lange Zeit das Fehlen von brauchbaren Methoden zur Studie von Emotionen unter Laborbedingungen. So wurden verschiedene Prozeduren entwickelt, um sich der Frage nähern zu können, welche Auswirkungen Emotionen auf Denkprozesse haben und wie sich auf der anderen Seite bestimmte Denkmuster auf die Stimmung auswirken. Die Mechanismen und Grundlagen der entstandenen Induktionsprozeduren (MIP), wurden an bereits bestehende kognitive Modelle angelehnt, um die Auswirkungen von länger andauernden Stimmungszuständen, meist klinischer Depression, zu erklären (Martin 1990).

Die wesentlichen zugrundeliegenden kognitiven Modelle stellen dabei die *Schema-Theory* von Bartlett (Bartlett 1932), die von Kovacs und Beck weiterentwickelt wurde (Kovacs und Beck 1978), die *Semantic-Network-Theory* (Jonson-Laird und Herrmann 1984) und die *Fragmentation-Theory* von Jones (Jones 1976) dar. Bis zum heutigen Zeitpunkt gibt es keine zweifelsfreie Systematik für Induktionsprozeduren und den induzierten Stimmungen. Manche der Prozeduren induzieren eine ganze Bandbreite von Stimmungen, andere scheinen eher spezifisch zu sein (Martin 1990). Prinzipiell sind MIP's dazu geeignet, Traurigkeit, Angst, Wut und auch Freude zu induzieren.

In der folgenden Tabelle (Tabelle 2) werden gängige MIP unter Nennung der jeweiligen Induktionstechnik aufgeführt.

Tabelle 2: Verschiedene Techniken von Stimmungsinduktionsprozeduren (MIP's) und deren Hauptfokus.

Methode	Beschreiber	Fokus der Technik
Selbsterklärende Aussagen	(Velten 1968)	kognitiv, somatisch, emotional
Musik mit vorangehender Information über die Richtung der Stimmungsauslenkung	(Sutherland et al. 1982)	kognitiv, somatisch, emotional
Stufenweise Musik ohne Information über die Richtung der Stimmungsauslenkung	(Pignatiello et al. 1986)	kognitiv ?, emotional ?
Hypnotische Suggestion	(Bower 1981)	kognitiv, emotional
Darstellung einer Stimmung mit einem Gesichtsausdruck	(Laird et al. 1982)	somatisch
Spiel-Feedback Versagen oder Erfolg	(Isen et al. 1978)	kognitiv
Soziales Feedback	(Martin et al. 1991)	kognitiv
Einsames Erinnern von traurigen Ereignissen	(Martin 1990)	kognitiv, emotional
Gegenseitiges Erinnern von traurigen Ereignissen	(Martin 1990)	kognitiv, emotional

Methode	Beschreiber	Fokus der Technik
Autobiographisches Erinnern Von traurigen Lebensereignissen	(Mosak und Dreikurs 1973)	kognitiv, emotional
Situationsimagination	(Wright und Mischel 1982)	kognitiv, emotional
Empathie	(Thompson 1980)	kognitiv, emotional
Variation des Untersucherverhaltens	(Bartlett und Santrock 1979)	kognitiv
Film	(Marston et al. 1984)	kognitiv, emotional
Bedrohung	(Polivy 1981)	kognitiv
Öffentliches Reden	(Martin 1990)	kognitiv

Ein wesentliches Grundprinzip der MIP ist die Verwendung von negativen Kognitionen. Nach dem kognitiven Modell der Depression (Beck 1967) spielen negative Kognitionen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von depressiven Symptomen und sind dabei gleichfalls selbst ein Symptom der Depression. Es ist denkbar, dass die Stimmungsinduktion ebenfalls den daraus entstehenden Teufelskreis aus reziproker Beziehung zwischen Emotion und negativer Kognition benutzt. Dabei zielt die Stimmungsinduktion nicht notwendigerweise nur auf einen bestimmten Punkt in diesem Teufelskreis. Drei Aspekte mögen hierbei besonders hervorgehoben sein: kognitive, via Gedanken; somatische, via körperlichen Empfindungen und Gefühle durch die Intention der Person, eine bestimmte Emotion zu spüren. Die unterschiedlichen entwickelten Prozeduren zur Stimmungsinduktion haben hinsichtlich dieser Teilaspekte unterschiedliche Angriffspunkte. Einige Techniken fokussieren vorwiegend kognitive Anteile (Spiel-Feedback, Soziales Feedback, Verhaltensvariation des Untersuchers, Bedrohung und öffentliches Reden), wie in Tabelle 2 dargestellt. In einem weiteren Teil der Induktionen werden die Untersuchten zusätzlich zur kognitiven Komponente aufgefordert, eine Emotion zu spüren (Hypnotische Suggestion, Einsames und gemeinsames Erinnern, Autobiographisches Erinnern, Imagination, Empathie und Film). Im Kontrast dazu scheinen in manchen Prozeduren offensichtlich keine direkten kognitiven

Komponenten eine Rolle zu spielen (Stufenweise Musik, Gesichtsausdruck). In diesen Prozeduren wird die Emotion wohl durch einen körperlichen Zustand ausgelöst, z.B. die Positionierung der Gesichtsmuskulatur bei der Gesichtsausdrucks-Induktion. Letzten Endes nimmt man an, dass die am meisten benutzten MIP's mit selbsterklärenden Aussagen und Musik, kognitive, somatische und emotionale Aspekte ansprechen (Martin 1990).

Wie bereits erwähnt, kommen die wesentlichen Einflüsse der Arbeiten zur Stimmungsinduktion aus der Entwicklung der kognitiven Therapie für Störungen wie Depression und Angsterkrankungen (Beck 1976). Man erhofft sich, dass Studien unter Verwendung von Stimmungsinduktion unser Wissen zu Depression und Angst erweitern, um neue Behandlungsformen zu entwickeln und bestehende Therapien zu verfeinern.

2. Ziele der Arbeit

In dieser Arbeit sollen Veränderungen des autonomen Systems und der Schmerzwahrnehmung nach negativer Stimmungsinduktion an gesunden Probandinnen untersucht werden.

Aus Voruntersuchungen ist bekannt, dass eine bedrückte Stimmungslage, wie sie bei Patienten mit depressiver Störung auftritt, Alterationen des vegetativen Systems (Boettger et al. 2008; Broadley et al. 2005) und auch der Schmerzverarbeitung (Bär und Greiner 2007) zu finden sind. Hinsichtlich der Befunde zum vegetativen System liegen teilweise widersprüchlich Ergebnisse vor, wie bereits im vorangehenden Kapitel ausgeführt. Da dies wahrscheinlich in der Heterogenität und auch in den komplexen Veränderungen durch die depressive Störung und in der Medikation (Bär et al. 2004) begründet ist, liegt die experimentelle Stimmungsinduktion als wissenschaftlich gut begründete Methode nahe, um sich Teilaspekten der psychischen Erkrankung zu nähern, und diese besser verstehen zu können. Wenn eine negative Stimmungsinduktion vergleichbare Ergebnisse liefern könnte, wie Voruntersuchungen an depressiven Patienten, würde dies die Perspektive für eine Vielzahl weiterer konsekutiver Untersuchungen mit diesem experimentellen Modell eröffnen.

Zur Untersuchung der autonomen Funktion nach negativer Stimmungsinduktion wird die Analyse der Herzfrequenzvariabilität mittels linearer und nicht-linearer Methoden sowie die Bestimmung der Baroreflexsensitivität benutzt.

Zum Vergleich der Schmerzverarbeitung vor und nach negativer Stimmungsinduktion sollen die Hitzeschmerzschwellen an beiden Händen untersucht werden.

3. Materialien und Methoden

3.1. Studienteilnehmer

Es wurden für die Arbeit 40 weibliche Studentinnen untersucht. 20 Studentinnen (Alter: $24,5 \pm 5,1$ Jahre) nahmen an der Untersuchung für die negative Stimmungsinduktion teil, die Anderen (Alter: $25,7 \pm 4,3$ Jahre) wurde in die Kontrollgruppe mit einer neutralen Stimmungsinduktion eingeteilt. Wegen der bekannten zeitlich begrenzten Wirksamkeit der Stimmungsinduktion (Frost und Green 1982) von etwa 10 Minuten Dauer wurde die Untersuchung in zwei Termine aufgeteilt, um entweder die autonome Untersuchung oder die Schmerzschwellenbestimmung durchzuführen. Die Zuordnung der Probanden zu den einzelnen Gruppen erfolgte bereits zwei Wochen vor der ersten eigentlichen Untersuchung über eine automatische Randomisierung. Die Teilnehmerinnen wurden zu diesem Zeitpunkt aufgefordert, ein individuelles Musikstück auszusuchen, dass im Falle einer Randomisierung zur Gruppe der negativen Stimmungsinduktion in der Lage ist, sie in eine traurige Stimmung zu versetzen. Dieses Musikstück brachten die Teilnehmerinnen in jedem Fall zu beiden Untersuchungszeitpunkten mit, da ihnen die Randomisierung vor der eigentlichen Stimmungsinduktion nicht bekannt war. Das Vorgehen für die zweite Untersuchung (negative oder neutrale Stimmungsinduktion) wurde den Teilnehmerinnen nicht mitgeteilt.

Alle Teilnehmerinnen waren vollständig körperlich gesund. Dies wurde durch eine körperliche Untersuchung, eine ausführliche Anamneseerhebung, Elektrokardiogramm und Routinelabor sichergestellt. Alle Untersuchten hatten einen Body-Mass-Index unter 26kg/m^2 , waren Nichtraucherinnen und nahmen keine Medikation ein, die die Ergebnisse der Untersuchung beeinflussen würden. Die Scores der verwendeten Skalen zur Evaluierung der Depressivität, Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (Hamilton 1960) und Beck's Depression Inventory (BDI) (Beck et al. 1961) waren nicht pathologisch verändert und auch in der Anamneseerhebung ergaben sich keine Hinweise für psychiatrische oder neurologische Erkrankungen.

Es wurden nur Rechtshänderinnen in unserer Studie berücksichtigt. Dies wurde mit einer modifizierten Version des Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971) überprüft. Um Messfehler, die durch den Einfluss von Koffein entstehen, zu vermeiden, wurden die Teilnehmer zu einer dreistündigen Abstinenz vor Testbeginn aufgefordert. Zum Ausschluss von Messfehlern, die durch zirkadiane Schwankungen

entstehen, fanden die Untersuchungen stets nachmittags, zwischen 16.00 und 20.00 Uhr, statt.

3.2. Beschreibung der Untersuchungsgeräte

3.2.1. Kardiovaskuläre Untersuchung mit dem Task Force® Monitor (TFM)

Der Task Force® Monitor (TFM) ist ein neu entwickeltes, nicht- invasives Monitoringsystem (Fortin et al. 2001). Es wurde bereits in zahlreichen Voruntersuchungen von unserer Arbeitsgruppe zur schmerzfreien Messung relevanter Herz- Kreislauf- Parameter wie Herzrate (HR), Blutdruck (BP), Schlagvolumen (SV), Herzzeitvolumen (HZV), peripherer Gefäßwiderstand (TPW) und Barorezeptorreflexsensitivität (BRS) benutzt (Abb. 3). Alle Parameter werden beim TFM auf einer Schlag zu- Schlag- Basis für jeden Herzschlag ermittelt und sowohl als Trends als auch numerisch angezeigt (Fortin et al. 2001). Möglich wird dies durch die Kombination von vier Messmethoden:

- hochauflösendes 3-Kanal-EKG (6-Kanal Ansicht)
- Impedanzkardiographie (IKG)
- beat-to-beat Blutdruckmessung
- oszillometrische Blutdruckmessung



Abbildung 3: Task Force- Monitor®

Durch die Echtzeitanalyse von Herzraten- und Blutdruckvariabilität gewährt der TFM Einblick in die kurzfristigen autonomen Regulationsmechanismen, d.h. in die Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus. So ist es nicht nur möglich, eine detaillierte

Abklärung des Herz- Kreislautsystems vorzunehmen, sondern auch, die autonome Regulation dieses Systems durch das vegetative Nervensystem zu evaluieren.

Die 6-Kanal EKG-Anzeige (Eindhoven I, II, III und Goldberger I, II, III) wird über vier Klebeelektroden aufgenommen. Dabei wird das EKG-Signal mit 1000 Hz abgetastet. Somit ist eine sehr exakte Ermittlung der RR-Intervalle und in weiterer Folge eine zuverlässige Berechnung der Herzratenvariabilität sowie der Baroreflexsensitivität möglich.

Die aufeinander folgenden Blutdruckwerte werden mit Hilfe der „*Flying V*“-Manschette, welche zwei benachbarte Finger bedeckt, kontinuierlich für jeden Herzschlag am Zeige- oder Mittelfinger erfasst. Das Prinzip basiert auf der sogenannten „*vascular unloading technique*“ (Penáz et al. 1976). Dabei wird der Finger durchleuchtet und der Blutfluss mittels Messung der Lichtintensität nach Durchstrahlung gemessen. Gleichzeitig wird der Finger mit einer Manschette so komprimiert, dass der Blutfluss unabhängig von den Oszillationen des Blutdrucks konstant und linear bleibt. Dazu regelt man von außen den Druck permanent nach, damit die Gefäßwand entspannt gehalten wird. Der von außen aufgebrachte Gegendruck entspricht dann genau dem Arterienblutdruck. Durch die entspannt gehaltene Gefäßwand bleibt die Messung unabhängig von nichtlinearen Eigenschaften der Gefäßwand. Es werden konzentrische, ineinandergreifende Programmschleifen benutzt, welche die Genauigkeit und Stabilität der Blutdruckmessung verbessern. Jede Schleife hat dabei ihren eigenen definierten Teil im gesamten Mechanismus: die inneren Kontrollschleifen sind für die schnellen Regulierungen verantwortlich und liefern nahezu ideale Bedingungen für die äußeren Kontrollschleifen, welche für die Langzeitstabilität des Systems zuständig sind. Dadurch ist es möglich, kontinuierliche Blutdruckmessungen ohne Unterbrechungen durchzuführen (Fortin et al. 2006).

Die Messung des oszillometrischen Blutdrucks wird am kontralateralen Oberarm mit einem oszillometrischen Blutdruckmessgerät durchgeführt. Dabei wird der Absolutwert bestimmt und so der am Finger gemessene kontinuierliche Blutdruck, welcher nicht repräsentativ für den systemischen Blutdruck in den großen Arterien ist, korrigiert (Fortin et al. 2006). Tabelle 4 zeigt die mit dem TFM ermittelten hämodynamischen Parameter.

Die IKG-Hardware des TFM beruht auf der traditionellen Vier-Elektroden-Methode (Kubicek et al. 1966; Kubicek et al. 1974; Veigl und Judy 1983) und erlaubt neben

der Berechnung kardialer Parameter auch die Beurteilung des intrathorakalen Volumens. Es werden hierbei drei Bielektroden am Patienten platziert: eine im Nacken in Höhe der Glottis und zwei auf dem Brustkorb in Höhe des Xiphoids. Diese Methode erzeugt ein homogenes Feld innerhalb des Thorax, da die Elektroden eine relativ große Fläche bedecken. Außerdem sind die Abstände zwischen den Elektroden festgelegt, was zu einer hohen Reproduzierbarkeit der Messungen führt. Eine konstante Stromstärke I_0 von $350 \mu\text{A}$ wird dann bei einer Frequenz von 40 kHz zwischen den beiden äußeren Elektroden eingespeist und die resultierende Spannung $u(t)$ an den beiden inneren Elektroden abgeleitet. Dies ermöglicht die Berechnung der elektrischen Bioimpedanz $Z(t)=u(t)/I_0$ (Fortin et al. 2006) sowie verschiedener hämodynamischer Parameter (vgl. Tab. 3).

Tabelle 3: Erklärung der benutzten Parameter der autonomen Funktion

		Abkürzung des Parameters	Parameter	Mathematischer Hintergrund	1. Autonome Bedeutung
Herzraten- variabilität		HR	Herzschläge pro Minute		
	Zeit-Domäne	RMSSD _{HRV}	Quadierte Wurzel der Mittelwerte der Unterschiede der aufeinander folgenden Herzschläge	Standardabweichung	Vagale Modulation
	Frequenz- Domäne	LF/HF ratio _{HRV}	Verhältnis von nieder zu hochfrequenten Komponenten	Fourier- Transformation	Sympatho- vagale Balance
	Komplexitäts- maß	HC _{HRV}	Kompressionsentropie	Nichtlineare Datenkompression	Vagale Modulation
Blutdruck- variabilität		sBP	Systolischer Blutdruck		
		dBP	Diastolischer Blutdruck		
	Zeit-Domäne	RMSSD _{BPV}	Quadierte Wurzel der Mittelwerte der Unterschiede der aufeinander folgenden Blutdruckwerte	Standardabweichung	Sympathische Modulation
	Frequenz- Domäne	LF/HF ratio _{BPV}	Verhältnis von nieder zu hochfrequenten Komponenten	Fourier- Transformation	Sympathische Modulation
	Komplexitäts- maß	HC _{BPV}		Nichtlineare Datenkompression	

	Abkürzung des Parameters	Parameter	Mathematischer Hintergrund	1. Autonome Bedeutung
Baroreflex- Sensitivität	B-Slope	Bradykarder Abfall	Regressionsanalyse zwischen Blutdruck und Herzrate	Vagale Modulation
QT- Variabilität	QTvi	QT-Variabilitätsindex	Logarithmisch transformierte Beziehung von QT und RR-Varianz	Sympathische Modulation

3.3. *Beschreibung der Analysemethoden*

3.3.1. *Herzratenvariabilität*

Die Herzratenvariabilität (HRV) ist definiert als das Ausmaß der Schwankungen der Herzfrequenz um den Mittelwert der Herzfrequenz (van Ravenswaaij-Arts et al. 1993). Sie ist abhängig vom Zusammenspiel parasympathischer/ vagaler und sympathischer Einflüsse auf den Sinusknoten (Birkhofer et al. 2005). Die efferenten Vagusfasern üben dabei einen raschen, ohne Zeitverlust nachweisbaren, die sympathischen Efferenzen einen langsameren, modulierenden Effekt auf die kardialen Funktionen aus (Esperer et al. 2003).

Eine hohe HRV ist ein Zeichen für eine gute Adaptationsfähigkeit des ANS. Sie stellt ein wichtiges Werkzeug zur Analyse der sympathischen und parasympathischen Regulation des Herzens dar. Hierbei gibt sie die phasischen Fluktuationen als das absolute Niveau des Einflusses des ANS auf das Herz wieder. Eine erhöhte sympathoadrenerge Modulation führt zu einer Verminderung, ein Überwiegen des Parasympathikus zu einer erhöhten HRV. Klinischer Ausdruck einer Imbalance des ANS ist eine verminderte HRV, die bei bestimmten Erkrankungen mit autonomer Neuropathie wie z.B. Diabetes mellitus, chronischer Alkoholabhängigkeit, arterieller Hypertonie, Amyloidneuropathie oder Thyreotoxikose sowie durch Medikamente reduziert oder aufgehoben sein kann (van Ravenswaaij-Arts et al. 1993).

bezüglich der Prädiktion von arrhythmiebedingten Komplikationen und der Mortalität bei Patienten nach Myokardinfarkt oder bei Herzinsuffizienz allgemein anerkannt (Bigger et al. 1992; Kleiger et al. 1987). Auch bei Patienten, die an keiner Herzerkrankung leiden, ist die HRV von prognostischer Aussagekraft hinsichtlich des Risikos kardialer Ereignisse (Birkhofer et al. 2005).

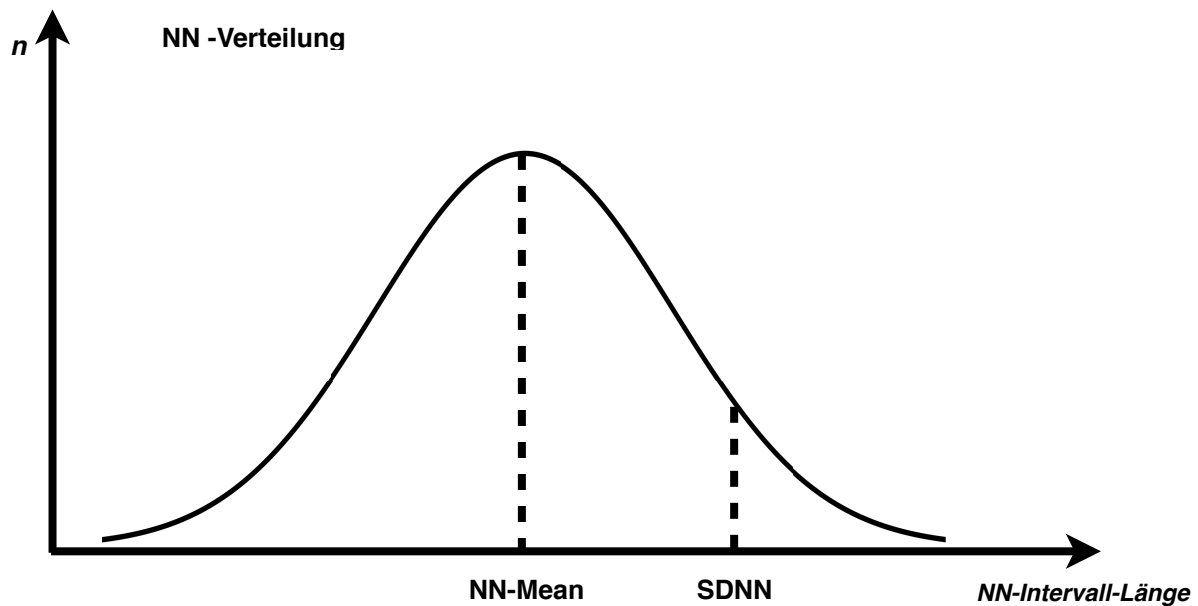


Abbildung 4: Verteilung der NN-Intervalle zur Berechnung von HRV-Indizes aus „Herzfrequenzvariabilität: Klassische und neue Analysemethoden“ (Esperer et al. 2003)

Für die HRV- Analyse wird zunächst ein RR- Tachogramm generiert. Dafür werden aus dem EKG die R-Zacken detektiert und aus dem Abstand konsekutiver R-Zacken die RR- Intervall-Längen berechnet (vgl. Abb. 4). Da zur Bestimmung der meisten HRV-Indizes nur normale Herzaktionen herangezogen werden dürfen, müssen etwaige supra- und ventrikuläre Extrasystolen aus dem Roh- EKG herausgefiltert werden, um eine Zeitreihe zu erhalten, die nur aus NN-Intervallen (normal- zu-normal Intervalle) besteht (Esperer et al. 2003).

3.3.2. Zeitdomäne der Herzratenvariabilität

Das Prinzip der zeitbasierten Analyse (*Time Domain Analysis*) beruht im Wesentlichen auf deskriptiver Statistik von Zeitreihen aus diesen NN-Intervallen. Hierbei wird die Verteilung der Herzschlagintervalle über der Zeit betrachtet. Je nach Fragestellung wird das EKG über wenige Minuten oder über 24 Stunden aufgezeichnet. Die NN-Intervalle werden als Funktion ihres zeitlichen Auftretens in einem Koordinatensystem dargestellt, wobei die Ordinate die Länge der NN-Intervalle anzeigt und auf der Abszisse die Intervallnummer bzw. die Uhrzeit (Registrierzeit) aufgetragen wird (vgl. Abb. 5) . Die erhaltene Verteilung bildet dann die Basis für die Berechnung aller HRV- Indizes (Esperer et al. 2003).

Ein aussagekräftiger Parameter der Time Domain Analysis ist der *RMSSD* (*Root Mean Squared of Successive Difference*). Er ist definiert als die Standardabweichung der über die erfasste Zeit gemittelten RR- Intervalle und wird in ms angegeben. Er drückt aus, wie stark sich die Herzfrequenz von einem Herzschlag zum nächsten ändert. Der RMSSD ist demnach ein Maß für die unterschiedlichen aufeinanderfolgenden RR-Intervalle und repräsentiert efferente parasympathische Aktivität, die hauptsächlich durch den Nervus vagus vermittelt wird (Rechlin 1995).

Die Varianz (*Standard Deviation of Normal to Normal RR- Intervals*, SDNN) stellt die Standardabweichung der über die erfasste Zeit gemittelten RR- Intervalle dar. Sie wird durch alle Frequenzen und die Aufzeichnungsdauer beeinflusst.

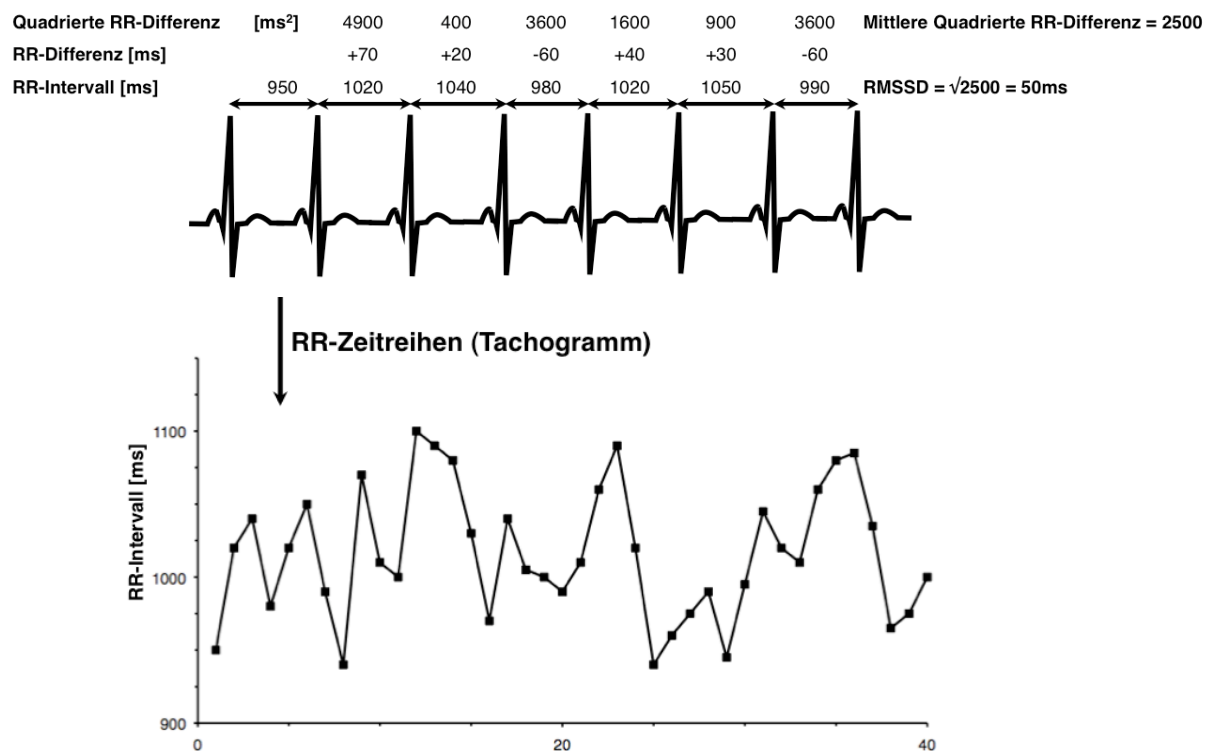


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Berechnung der Parameter der Zeit-Domäne der HRV

3.3.3. Frequenzdomäne der Herzratenvariabilität

Grundlage der frequenzbasierten Auswertung (*Frequency Domain Analysis*) ist die Auffassung des HRV-Signals als modulierte Schwingung, die sich aus verschiedenen RR- Oszillationen zusammensetzt. Mittels nichtparametrischer Methoden, wie etwa der schnellen Fourier-Transformation (*Fast Fourier Transformation, FFT*), lässt sich das HRV- Signal in seine einzelnen Schwingungskomponenten zerlegen (vgl. Abb. 6).

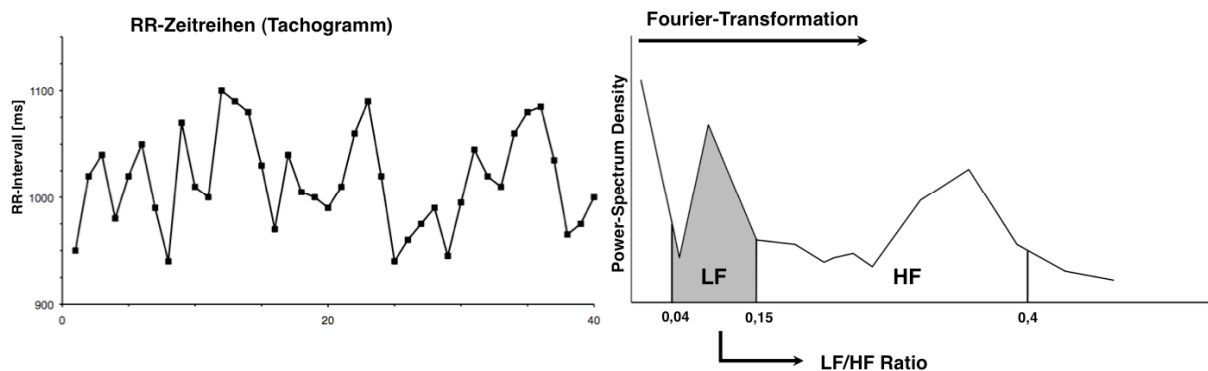


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Berechnung der Parameter der Frequenz-Domäne der HRV

In dem resultierenden HRV-Spektrum werden die Schwingungsanteile als spektrale Leistungsdichten gegen die Frequenz aufgetragen. Es wird dabei zwischen ultraniederfrequenten (ULF), sehr niederfrequenten (VLF), niederfrequenten (LF) und hochfrequenten (HF) RR- Oszillationen unterschieden. Die Spektralanalyse gibt Aufschluss darüber, wie sich die Gesamtpower (Total Power) über die unterschiedlichen Frequenzen verteilt (Esperer et al. 2003).

Die zu den Spektralparametern zählende *High Frequency* (HF; 0,15 Hz - 0,4 Hz) unterliegt parasympathischer Modulation (Ziegler et al. 1992; Rechlin 1995; Malik, M 1996; Agelink et al. 2001). Eine Verminderung der HF spiegelt somit einen verminderten Parasympathikotonus wider. Viele Untersuchungen legen nahe, dass die HF- Komponente die respiratorisch bedingte vagale Modulation der Sinusarrhythmie (0,15 Hz entsprechen 9 Atemzügen) reflektiert und ein Indikator der vagalen Aktivität ist.

An der Entstehung der *Low Frequency* (LF; 0,04 Hz - 0,15 Hz)- Komponente scheinen sowohl sympathische als auch parasympathische Modulationen beteiligt zu sein. Die Blockade kardialer sympathischer Efferenzen führt zu einer Reduktion, die sympathische Aktivierung zu einem Anstieg der LF.

Die Spektralwerte werden üblicherweise in absoluten Werten angegeben (ms^2). LF- und HF- Anteile können auch in standardisierten Einheiten ausgedrückt werden (HF_n bzw. LF_n). Hierzu wird der relative Anteil beider Komponenten an der gesamten Varianz angegeben, wobei die VLF subtrahiert wird. So ergibt sich die HF_n aus: $\text{HF} / (\text{Total Power} - \text{VLF}) * 100$ und die LF_n aus: $\text{LF} / (\text{Total Power} - \text{VLF}) * 100$. Durch diese

Umrechnung wird der Einfluss beider ANS- Anteile auf die HRV besonders berücksichtigt (Birkhofer et al. 2005).

Zur Repräsentierung der sympathovagalen Balance dient das Verhältnis von LF zu HF, was durch die LF/HF- Ratio ausgedrückt wird.

3.3.4. Komplexitätsmaße

Da die efferente Aktivität des ANS ständig durch eine Vielzahl von internen und externen Faktoren moduliert wird, stellt das HRV- Signal keinen einfachen linearen, sondern einen hochkomplexen Systemparameter dar. Für komplexere wissenschaftliche Fragestellungen scheinen daher weder die klassischen Zeitbereichs- noch die Spektralindizes ausreichend geeignet. Hier stellen neuere Analysemethoden der nicht linearen Dynamik eine Möglichkeit der HRV- Analyse dar, da sie es erlauben, Abnormitäten in der RR-Intervallzeitreihendynamik aufzuspüren, welche den konventionellen Analysemethoden entgehen (Esperer et al. 2003). Auf diese Maße soll im Folgenden eingegangen werden.

3.3.5. Kompressionsentropie (HC)

Die Kompressionsentropie wird aus dem Verhältnis einer originalen Zeitreihenlänge zu einer komprimierten Version berechnet. Ein Versuch, die Entropie eines Textes zu beschreiben wurde im Zusammenhang mit der algorithmischen Informationstheorie unternommen (Li und Vitanyi 1993). Dort wird mit der Entropie, also der Komplexität eines vorliegenden Textes, der kleinste Algorithmus bezeichnet, mit dem die Erstellung des Textes möglich ist. In unserer Untersuchung benutzten wir den LZ77-Algorithmus für einen verlustfreie Datenkompression, der von Lempel und Ziv (Ziv und Lempel 1977) eingeführt wurde. Dieser Algorithmus ist weit verbreitet und in sehr vielen Datei-Kompression-Programmen implementiert, wie z.B. Winzip®. Die Verwendung in RR-Zeitreihen wurde bereits an anderer Stelle genau beschrieben (Baumert et al. 2004; Voss et al. 2006). Das Verhältnis der komprimierten zu der originalen Zeitreihenlänge repräsentiert einen Index der Entropie und wird als Kompressionsentropie H_c bezeichnet (siehe Abb. 7).

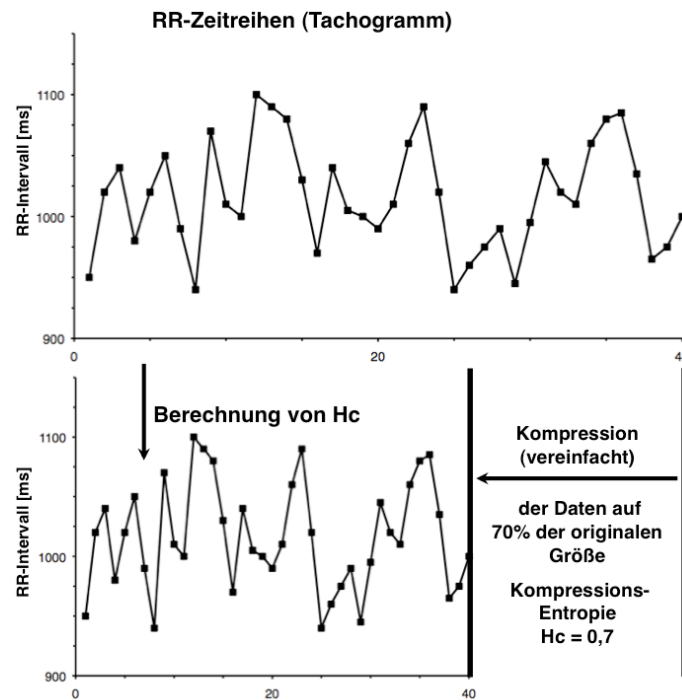


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Berechnung der Kompressionsentropie der Herzfrequenzvariabilität.

3.3.6. Symbolische Dynamik der hohen und niedrigen Variabilität (plvar und phvar)

Zur Analyse der symbolischen Dynamik wird jeder einzelne Herzschlag mit dem Vorhergehenden verglichen. Wann immer eine Differenz im Rahmen einer bestimmten Zeitgrenze (10 ms) liegt, wird diese mit der Ziffer „0“ kodiert. Wenn nun die Differenz zwischen den beiden Herzschlägen die Zeitgrenze übersteigt wird die Ziffer „1“ gesetzt. Diese Methode ist in der Literatur bereits detailliert beschrieben, (z.B. Bär et al. 2007). Aus den kodierten Daten werden die sich ergebenden Ziffernfolgen analysiert. Zur Bestimmung der niedrig-variablen Parameter (plvar) ist die Detektion des Auftretens von sechs aufeinanderfolgenden „0“ und für hoch-variable Parameter (phvar) von sechs aufeinanderfolgenden „1“ notwendig (siehe Abb. 8). Die jeweilige Zeitgrenze, die für die Parameter verwendet wird, wird durch das Anfügen an den Parameter hervorgehoben, z.B. plvar10 für eine niedrige Variabilität mit einer Zeitgrenze von 10ms.

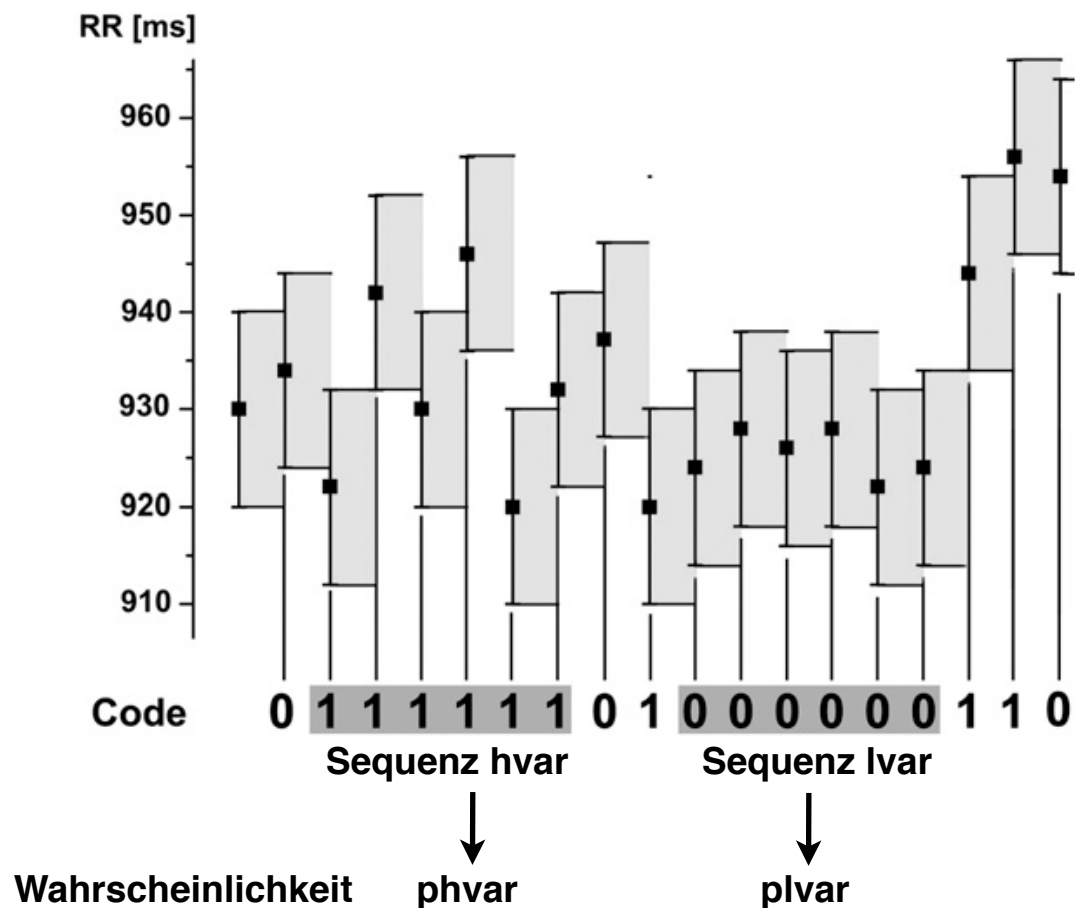


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Berechnung der Parameter der symbolischen Dynamik

3.3.7. Baroreflexsensitivität (BRS)

Die BRS wird mit einer sequentiellen Methode untersucht (Bertinieri et al. 1985). Folgen von mindestens drei aufeinanderfolgenden Herzschlägen werden untersucht, bei denen ein Anstieg des systolischen Blutdruckes (SBP) um mindestens 1 mmHg einen verlängerten RR-Intervall (Beat-to-Beat-Intervall BBI) um mindestens 5 ms (bradykarde Sequenz) zur Folge hat. Für jede erfasste Folge wird die Regression zwischen den drei systolischen Blutdruckwerten und drei BBI-Werten errechnet. Die Flanke (tachykarde Flanke: tslope; bradykarde Flanke: bslope) der Regressionsgeraden wird als Index der Baroreflexsensitivität benutzt. Ausserdem wird die Anzahl der bradykarden (bcount) und der tachykarden (tcount) Baroreflex-Folgen als Indikator für die Aktivierung des Baroreflexes berechnet.

3.3.8. Nichtlineare verbundene symbolische Dynamik (JSDsym, JSDdiam)

Um die Dynamik von Herzrate und Blutdruck in einem komplexeren Maße zu untersuchen, wird eine Analyse auf der Basis von verbundener symbolischer Dynamik (Joint symbolic dynamics = JSD) (Baumert et al. 2002) eingesetzt. Es werden hierbei die Beat-to-Beat-Veränderungen von RR-Intervallen und des systolischen Blutdruckes grob zu zwei verschiedenen Zuständen kodiert. Größer werdende Werte werden als „1“ kodiert, hingegen kleiner werdende Werte als „0“. Daraus ergeben sich kurze Muster von Symbolfolgen (Wörter) und deren Verteilungsmuster lässt sich so analysieren und der Zusammenhang von symmetrisch mit dem Baroreflex verbundenen Wörtern (JSDsym) und diametrischen, nicht mit dem Baroreflex verbundenen Wörtern (JSDdiam) erstellen. Für die Auswertung von kurzzeitigen Aufzeichnungen haben sich Wörter mit drei Buchstaben als praktikabel erwiesen und werden deswegen auch in der vorliegenden Untersuchung angewandt. Analog dazu kann man die Dynamik zwischen Herzrate und dem Blutdruck mithilfe dieser Methode über drei RR-Intervalle (vier Herzschläge) untersuchen. Der Vorteil von verbundener symbolischer Dynamik gegenüber der sequenziellen Methode ist, dass hierbei jeglicher Typus von RR-Intervall- und Beat-to-Beat-Blutdruck-Veränderung erfasst wird, während die Sequenzmethode lediglich zwei verschiedene Muster berücksichtigt. Mit der Methode der verbundenen symbolischen Dynamik lassen sich damit grob die kurzfristigen Interaktionen von Herzrate und systolischem Blutdruck erfassen.

3.4. Stimmungsinduktion

Zur Erzeugung neutraler oder negativer Stimmungszustände wurde eine modifizierte Velten Mood Induction Procedure (VMIP) benutzt (Velten 1968). Diese Methode ist in der Lage, das subjektive emotionale Befinden zu verändern (Frost und Teghtsoonian 1982). Die VMIP ist die am häufigsten benutzte Stimmungsinduktions-Prozedur (MIP) seit ihrer Erstbeschreibung 1968 (Velten 1968). Bei dieser Methode lesen die Teilnehmer in Folge 60 selbsterklärende negative Feststellungen vor und versuchen über Autosuggestion die Stimmung zu fühlen, die diese ausdrücken. Im Laufe der Weiterentwicklung der VMIP wurden von verschiedenen Autoren mehrere Variationen beschrieben. Zum einen wurde die Anzahl der selbst vorgelesenen Aussagen variiert (Mathews und Bradley 1983) und zum anderen wurden Variationen entwickelt, die

eine Kombination der VMIP mit gleichzeitiger Präsentation von Musik (Sutherland et al. 1982) oder Filmen einsetzt (Rottenberg et al. 2007). Die beiden letzteren Variationen haben sich nach der Meinung einiger Autoren zur Induktion von verschiedenen Stimmungen, negativen wie positiven, am effektivsten erwiesen, da sowohl Musik als auch Filme den Effekt der VMIP verstärken (Gerrards-Hesse et al. 1994).

Während der in dieser Untersuchung verwendeten VMIP, wurden den Untersuchten hintereinander 21 selbsterklärende Aussagen neutraler oder negativer Stimmungszustände präsentiert. Dies erfolgte zweimal hintereinander und die Untersuchten mussten die Aussagen jeweils laut vorlesen. Während des Lesens sollten die Teilnehmerinnen versuchen, die in der Aussage unterstellte Stimmung zu fühlen, z.B. „Das Leben ist so eine große Last“ bei einer negativen Stimmungsinduktion. Zusätzlich, um die Stimmungsinduktion weiter zu erleichtern, wurde den Untersuchten während der VMIP individuell ausgewählte Musik vorgespielt, von der sie vorher angenommen hatten, dass sie davon traurig würden (Sutherland et al. 1982).

Für die neutrale Stimmungslage wurden die Untersuchten mit einer Serie von 21 neutralen Aussagen, z.B. „Eine Orange ist eine Zitrusfrucht“ konfrontiert. Mozart's Klavierkonzert Nr. 21 in C-Dur wurde als begleitende neutrale Musik ausgewählt. Die ganze Abfolge der Stimmungsinduktion dauerte etwa 12 Minuten.

Um die affektiven Veränderungen während der Untersuchung zu erfassen, wurden die Teilnehmerinnen aufgefordert, die Ausmaße der Stimmungsinduktion hinsichtlich der Bewertung und der produzierten Erregung zu beurteilen. Wir benutzten dazu das Self-Assessment Manikin (SAM) (siehe Abb. 9), ein affektives Selbstbewertungssystem mithilfe von Strichmännchen, das von Lang entwickelt wurde (Lang 1985). Die Bewertung der Stimmung erfolgte vor der Induktion (Test 1), fünf Minuten nach der Induktion (Test 2) und am Ende der Untersuchung (Test 3). In diesem System werden Bewertungen der Bedeutsamkeit der Stimmung durch 5 grafische Darstellungen von Gesichtsausdrücken, von tieftraurig (negatives Extrem) bis zu einem breiten Lächeln (positives Extrem) abgegeben.

Für die Erregung reichte die Darstellung des Strichmännchens von einem Zustand der niedrigen bis zur starken Erregung. Die Teilnehmerinnen konnten eine der fünf Figuren oder eine Markierung in den Zwischenräumen auswählen und hatten damit für jede Bedingung eine 9-Punkte-Skala zur Verfügung. Hinsichtlich der Bewertung

der Stimmung stellte damit „9“ extremes Wohlbefinden und „1“ extremes Unbehagen dar. Für die Bewertung der Erregung stellt „9“ analog dazu eine hohe und „1“ eine niedrige Ausprägung dar.

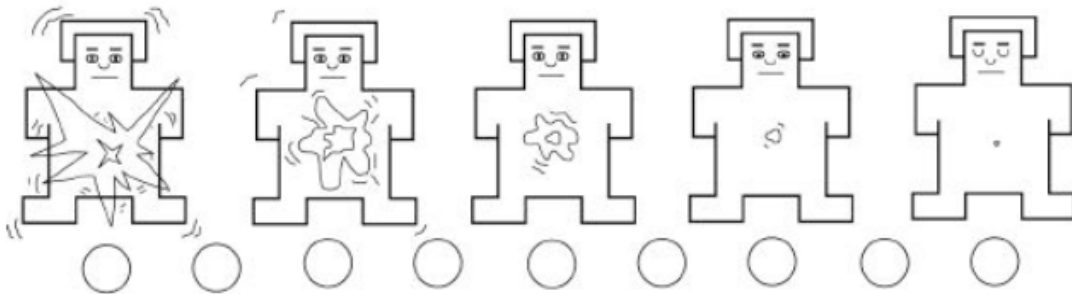


Abbildung 9: Darstellung der Self-Assessment Manikin (SAM) (Lang 1985)

Für beide Experimente wurden die SAM-Bewertungen jeweils vor und direkt nach der negativen und der neutralen Stimmungsinduktion ausgefüllt.

3.5. Hitzeschmerzschwellenbestimmung mit dem Thermotester

Diese Untersuchung wurde mit dem NeuroSensory Analyzer TSAll® (siehe Abb. 10a) der Firma Medoc Ltd. (Israel (http://www.medoc-web.com/medoc_en_tsall_analyzer.aspx)) durchgeführt.

Dieses computergesteuerte Messinstrument ist in der Lage, einen Wärmereiz zu induzieren, sowie über ein Eingabegerät die Wahrnehmung des Probanden zu registrieren. Die Induktion des Wärmereizes erfolgt über eine systemgebundene, würfelförmige Kontaktthermode (siehe Abb. 10b) mit einer quadratischen Auflagefläche von 30mm x 30mm. Ein piezoelektrisches Element in der Auflagefläche dieser Kontaktthermode wird dabei kontinuierlich erwärmt.

Zur Erfassung der Reizantwort wird ein Kontrollschalter verwendet. Mit ihm ist es der zu untersuchenden Person jederzeit möglich, den Erwärmungsvorgang der Thermode zu unterbrechen. Die Temperaturänderung in der Thermode wird dem Untersucher auf einem Bildschirm grafisch und numerisch präsentiert, so dass eine ständige Kontrollmöglichkeit über den Messvorgang gegeben ist. Zur Auswertung und Dokumentation der Untersuchung wird nach jeder Messreihe der aktuelle Bildschirminhalt ausgedruckt.

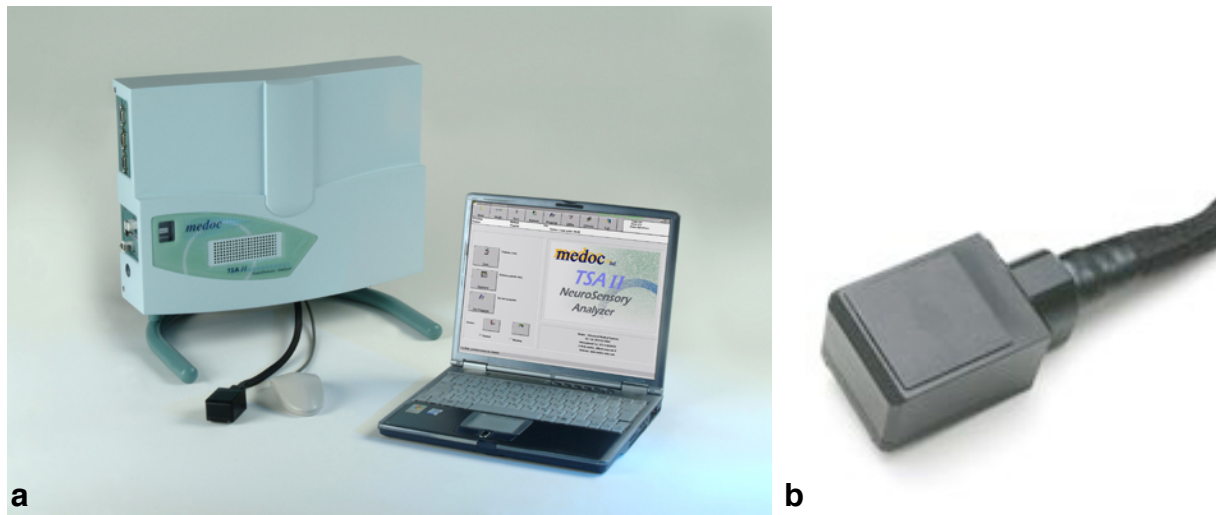


Abbildung 10: *a: NeuroSensory Analyzer TSAII®, Medoc Ltd. (Israel). b: Piezoelektrische Kontaktthermode mit einer Auflagefläche von 30x30mm.*

3.6. Untersuchungsablauf

Zu Beginn der Untersuchung wurden die Teilnehmerinnen mündlich und schriftlich über die Art, Durchführung, Dauer und Zielsetzung der Studie informiert. Sie gaben ihr schriftliches Einverständnis in einem von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Jena erstellten Protokoll.

Wegen der bekannten zeitlich begrenzten Wirksamkeit der Stimmungsinduktion wurde jede Probandin zu zwei verschiedenen Terminen einbestellt, da eine gleichzeitige oder auch serielle Bestimmung von Hitzeschmerzschwellen und der Messung der autonomen Funktionen sonst zu wenig aussagekräftigen Ergebnissen geführt hätte. Teilnehmerinnen, die einmal für eine Gruppe der Stimmungsinduktion randomisiert waren, wurden auch beim zweiten Untersuchungszeitpunkt mit dieser Modalität induziert.

Die Untersuchungen erfolgten zwischen 16:00 und 20:00 Uhr und vor dem Beginn der Stimmungsinduktionsprozeduren wurden die Versuchspersonen dazu aufgefordert, sich zu entspannen.

3.6.1. Untersuchungszeitpunkt 1 mit Untersuchung der autonomen Funktion

Die Untersuchung des autonomen Systems erfolgte jeweils vor und nach der Stimmungsinduktionsprozedur mit einer Aufzeichnungsdauer von 10 Minuten.

Zunächst erfolgte die Anlage der Klebeelektroden und Blutdruckerfassung für die autonome Untersuchung mittels Task-Force-Monitor®.

Anschliessend an die Ruheaufzeichnung mit dem Task-Force-Monitor® über 10 Minuten erfolgte die im Vorigen beschriebene modifizierte VMIP, je nach Randomisierung mit neutraler oder negativer Stimmungsinduktion und eine entsprechende Bewertung über die SAM-Skala für die Dimensionen „Bewertung der Stimmung“ und „Erregung durch die Stimmung“.

Nun wurden erneut die autonomen Parameter über den Task-Force-Monitor® für eine Messdauer von 5 Minuten erfasst. Zur Stimmungsinduktion war die vollständige Installation der Klebeelektroden und auch der Blutdruckerfassung beibehalten worden, um eine Zeitverzögerung oder Messfehler zu verhindern. Eine abschliessende Bewertung der Stimmung erfolgte nach Ende der Messung über die SAM-Skala.

3.6.2. Untersuchungszeitpunkt 2 mit Bestimmung der individuellen Schmerzschwelle

Zu diesem Untersuchungstermin wurden die Probandinnen erneut aufgefordert, sich zu entspannen und erst nach einer Zeitdauer von ca. 10 Minuten wurde mit der Bestimmung der Hitzeschmerzschwellen begonnen, damit sich die Teilnehmerinnen auch zu diesem Teil der Untersuchung zunächst räumlich und situativ akklimatisieren konnten.

Die Hitzeschmerzschwelle (HSS) wurde mit einer ansteigenden „Limits“-Methode unter der Benutzung einer 9 cm²-Kontaktthermode (siehe Abb. 10b) mit einem Temperaturanstieg von 0,5°C/s (Baseline-Temperatur 32°C, maximale Temperatur 53°C) wie bereits an anderer Stelle beschrieben (Bär et al. 2003). Die Thermode wurde sowohl am linken als rechten Handgelenk auf der volaren Seite unter Zuhilfenahme eines elastischen Bandes angebracht. Dabei wurde darauf geachtet, dass die gesamte Fläche der Thermode auf dem zu untersuchenden Hautareal auflag. Die benutzte Stelle an den Handgelenken wurden mittels Hautmarkierungsstift für die spätere Messung eingezeichnet.

Um die Hitzeschmerzschwelle zu bestimmen, wurden die Untersuchten aufgefordert, die folgende schriftliche Anweisung zu befolgen:

„Wenn die wahrgenommene Wärme gerade schmerzhaft wird, dann drücken sie sofort den Stop-Knopf!“.

Nach drei Lerndurchgängen wurden fünf Einzeluntersuchungen durchgeführt und dann die Ergebnisse gemittelt.

Anschliessend an die Bestimmung der Hitzeschmerzschwellen erfolgte die im Vorigen beschriebene modifizierte VMIP, je nach Randomisierung mit neutraler oder negativer Stimmungsinduktion und entsprechender Bewertung über die SAM-Skala für die Dimensionen „Bewertung der Stimmung“ und „Erregung durch die Stimmung“. Direkt im Anschluss an das Ausfüllen der Skalen erfolgte erneut die Bestimmung der Hitzeschmerzschwellen für beide Handgelenke an den vorher markierten Positionen. Auch hier erfolgten drei Lerndurchgänge und dann fünf gewertete Einzeluntersuchungen, deren Ergebnisse zum Abschluss gemittelt wurden.

3.7. Statistische Analyse

Zur Berechnung der statistischen Analyse wurde SPSS für Windows (Version 14.0) benutzt.

3.7.1. Untersuchungszeitpunkt 1

Ein unabhängiger T-Test wurde verwendet, um Unterschiede der Ausprägung von Bewertung und Erregung zwischen den Gruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten (t1, t2, t3) zu finden.

Um die verschiedenen Effekte der beiden Stimmungsinduktionsvorgänge auf die autonome Funktion zu vergleichen, wurde eine multivariate Analyse der Varianz für wiederholte (t1 vs. t2) Messungen (MANOVA) durchgeführt. Im Besonderen wurden die HR, der natürliche Logarithmus von RMSSD, HC, sdNN, LF/HF, der systolische Blutdruck, phvar10, der diastolische Blutdruck, t-slope, b-slope, b-count, JSDsys und JSDdiam untersucht. Anschliessend erfolgte eine univariate ANOVA für jeden Parameter. Mittels Pearsons Korrelationen wurden zweiseitige Beziehungen zwischen den Fragebogen-Scores und den jeweiligen physiologischen Parametern zu den verschiedenen Zeitpunkten (t1, t2, t3) untersucht. Da die Gruppen hinsichtlich Alter und Geschlecht übereinstimmten, wurden keine Kovariaten benutzt.

3.7.2. Untersuchungszeitpunkt 2

Eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) mit Zwischensubjektfaktor „GRUPPE“ (Traurige und neutrale Stimmungsgruppe) und Innersubjektfaktor „BEHANDLUNG“ (traurige oder neutrale Stimmungsinduktion) wurde eingesetzt, um Unterschiede bei den Ausmaßen der Stimmungsveränderungen und zusätzlich bei dem Zwischensubjektfaktor „SEITE“ für die Hitzeschmerzschwelle zu analysieren. Da auch die Gruppen des zweiten Untersuchungsteils hinsichtlich Alter und Geschlecht übereinstimmten, erfolgte keine Berücksichtigung von Kovariaten.

4. Ergebnisse

Nachfolgend werden die Ergebnisse zur Stimmungsinduktion, der HRV, der Baroreflexsensitivität und der Messung der Hitzeschmerzschwellen bei gesunden Probanden vor und nach negativer, bzw. neutraler Stimmungsinduktion dargestellt.

Die Abbildungen 11 bis 15 zeigen die Daten zwischen der 25. und 75. Perzentile. Der horizontale Balken stellt dabei den Median dar. Statistisch signifikante Unterschiede werden mit * markiert. Eine statistische Signifikanz wird unterhalb eines p-Wertes von 0,01 angenommen.

4.1. Untersuchungszeitpunkt 1

Beim Vergleich der Gruppen nach unterschiedlicher Stimmungsinduktion (neutrale oder negative Stimmungsinduktion) zeigten sich im unabhängigen T-Test hoch signifikante Unterschiede bei den Mittelwerten der Bewertung via SAM (t2) ($t=9,03$; $df=39$; $p>0,001$) direkt nach der VMIP. Wie in der Abbildung 11 deutlich wird, verringerte sich die mittlere Bewertung der Stimmung lediglich in der negativen Gruppe. Für den Wert der Bewertung vor der Induktion und am Ende der Untersuchung (t1, t2) fanden sich keine Gruppenunterschiede. Wir fanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Erregung durch die Stimmungsinduktion.

4.1.1. Multivariate Statistik

Die MANOVA für Messwiederholungen (t1 gegen t2) zeigte für die autonomen Parameter keinen signifikanten Effekt für ZEIT (Wilks Lambda = 0,46; $F(13,11)=0,98$; $p=0,52$). Die weitere Auswertung und Analyse zeigte, dass sich kein multivariater Unterschied zwischen beiden Gruppen (Wilks Lambda = 0,45; $F(13,11)=0,77$; $p=0,68$) und auch für die Interaktion ZEIT x GRUPPE (Wilks Lambda = 0,52; $F(11,24)=0,18$; $p=0,1$) darstellen lässt (siehe Abb. 12).

Abbildung 11: Untersuchungszeitpunkt 1: Vergleich der Gruppen hinsichtlich der Bewertung der Stimmung vor der MIP (t1), direkt nach der MIP (t2) und am Ende der Untersuchung (t3).

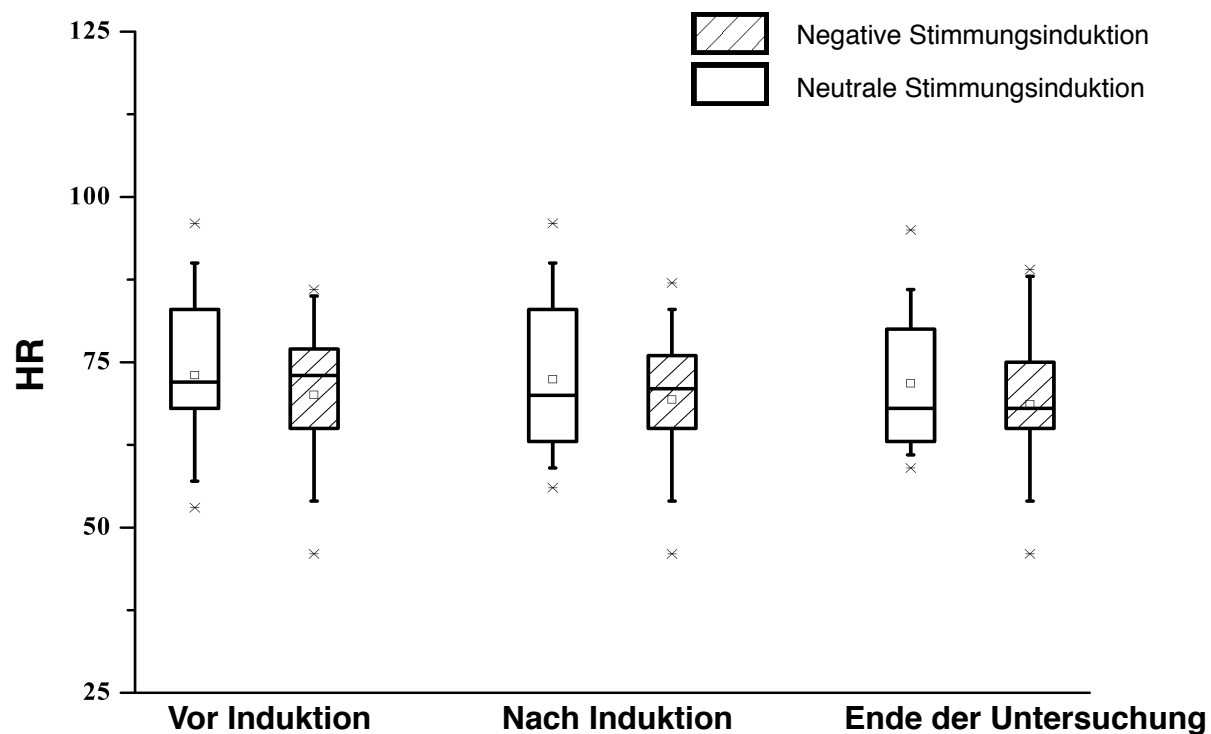


Abbildung 12: Untersuchungszeitpunkt 1: Herzraten vor der Stimmungsinduktion, direkt nach der Stimmungsinduktion und am Ende der Untersuchung

4.1.2. Univariate Statistik

Eine konsekutive univariate ANOVA zeigte keine signifikanten Effekte der Stimmungsinduktion für keine der Variablen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der autonomen Parameter. Aufgetragen sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung. Signifikante Unterschiede ergaben sich nicht.

	Neutrale Stimmungsinduktion	Negative Stimmungsinduktion (Mittelwert \pm SD)
Vor Stimmungsinduktion		
HR	71.57 \pm 11.35	70.41 \pm 10.88
RMSSD	48.17 \pm 25.03	58.69 \pm 47.06
sdNN	49.09 \pm 46.96	61.88 \pm 62.26
LF/HF	1.41 \pm 1.33	2.0 \pm 1.85
b-slope	21.23 \pm 8.36	19.18 \pm 9.23
t-slope	19.53 \pm 8.14	18.84 \pm 9.25
Phvar10	0.31 \pm 0.2	0.35 \pm 0.26

JSDsys	0.37 ± 0.14	0.40 ± 0.11
JSDdiam	0.03 ± 0.03	0.02 ± 0.02
b-count	10.68 ± 7.81	8.27 ± 6.62
t-count	8.61 ± 8.03	7.77 ± 7.61
BPsys	113.86 ± 13.16	113.56 ± 12.94
BPdia	72.97 ± 11.76	72.57 ± 9.06
Nach Stimmungsinduktion		
HR	71.0 ± 11.05	69.41 ± 10.41
RMSSD	46.80 ± 26.62	56.49 ± 43.03
sdNN	57.25 ± 23.62	61.86 ± 35.28
LF/HF	1.40 ± 1.04	2.0 ± 1.70
b-slope	21.15 ± 9.67	18.70 ± 6.76
t-slope	20.83 ± 10.63	21.82 ± 9.25
Phvar10	0.32 ± 0.19	0.33 ± 0.25
JSDsys	0.37 ± 0.13	0.36 ± 0.11
JSDdiam	0.03 ± 0.03	0.03 ± 0.03
b-count	9.50 ± 8.71	8.50 ± 6.51
t-count	8.82 ± 8.05	8.23 ± 6.48
BPsys	111.0 ± 10.9	113.81 ± 13.35
BPdia	73.17 ± 9.26	73.71 ± 9.95

4.1.3. Korrelationsanalyse

Es fanden sich keine Korrelationen zwischen Ausmaß der Parameter der Stimmungsinduktion und den autonomen Parametern

4.2. Untersuchungszeitpunkt 2

4.2.1. Bewertung der Stimmungsinduktion

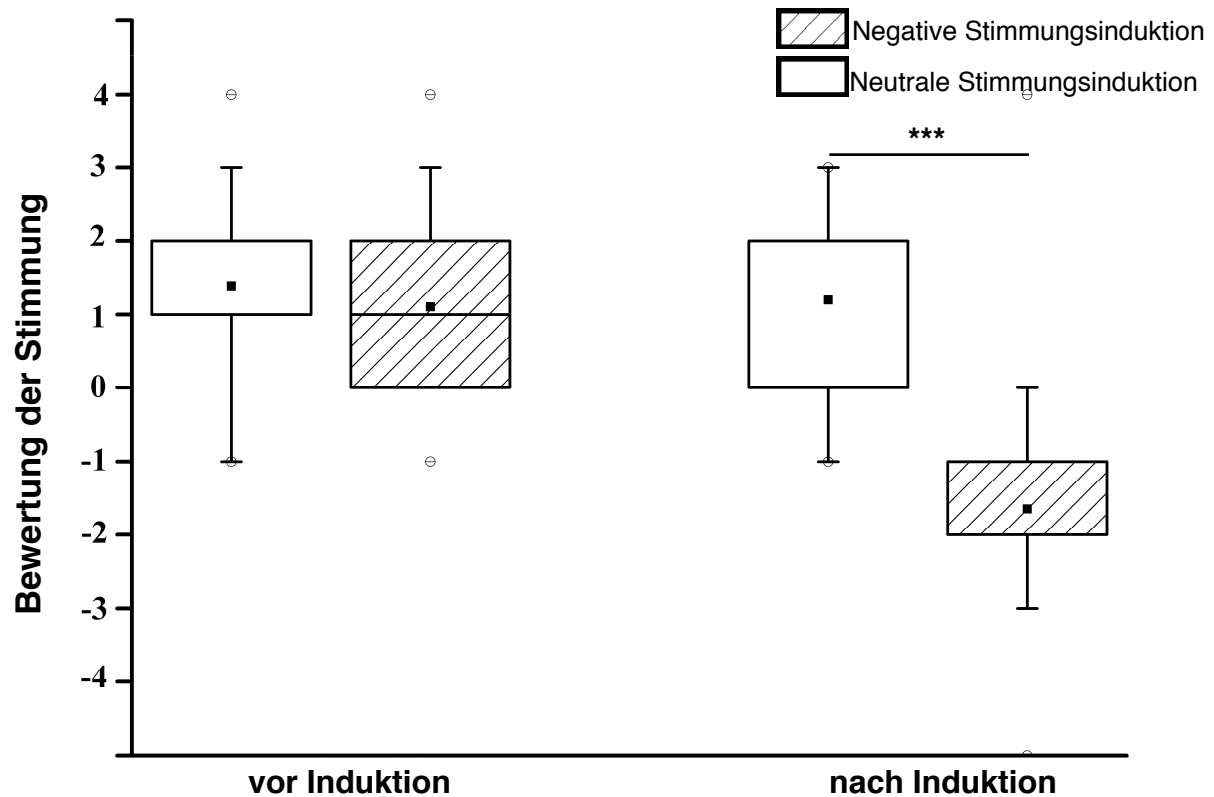


Abbildung 13: Untersuchungszeitpunkt 2: Vergleich der Gruppen hinsichtlich der Bewertung der Stimmung vor der MIP, und nach der MIP.

Eine zuverlässige Stimmungsinduktion konnte mit einer ANOVA für Messwiederholungen für die Faktoren GRUPPE ($F(1,38) = 11,81$; $p < 0,01$), BEHANDLUNG ($F(1,38) = 15,71$; $p < 0,001$) und zusätzlich für die Gruppierung nach der jeweiligen Stimmungsintervention ($F(1,38) = 21,74$; $p < 0,001$) gezeigt werden (s. Abb.13). Die Gruppe der negativen Stimmung und der der neutralen Stimmung unterschied sich nicht hinsichtlich der Scores für die Bewertung vor der Stimmungsinduktionsprozedur ($p = n.s.$)

4.2.2. Erregung durch Stimmungsinduktion

Hinsichtlich der Dimension der Erregung fanden sich keine signifikanten Effekte oder Interaktionen.

4.2.3. Unterschiede bei den Schmerzschwellen

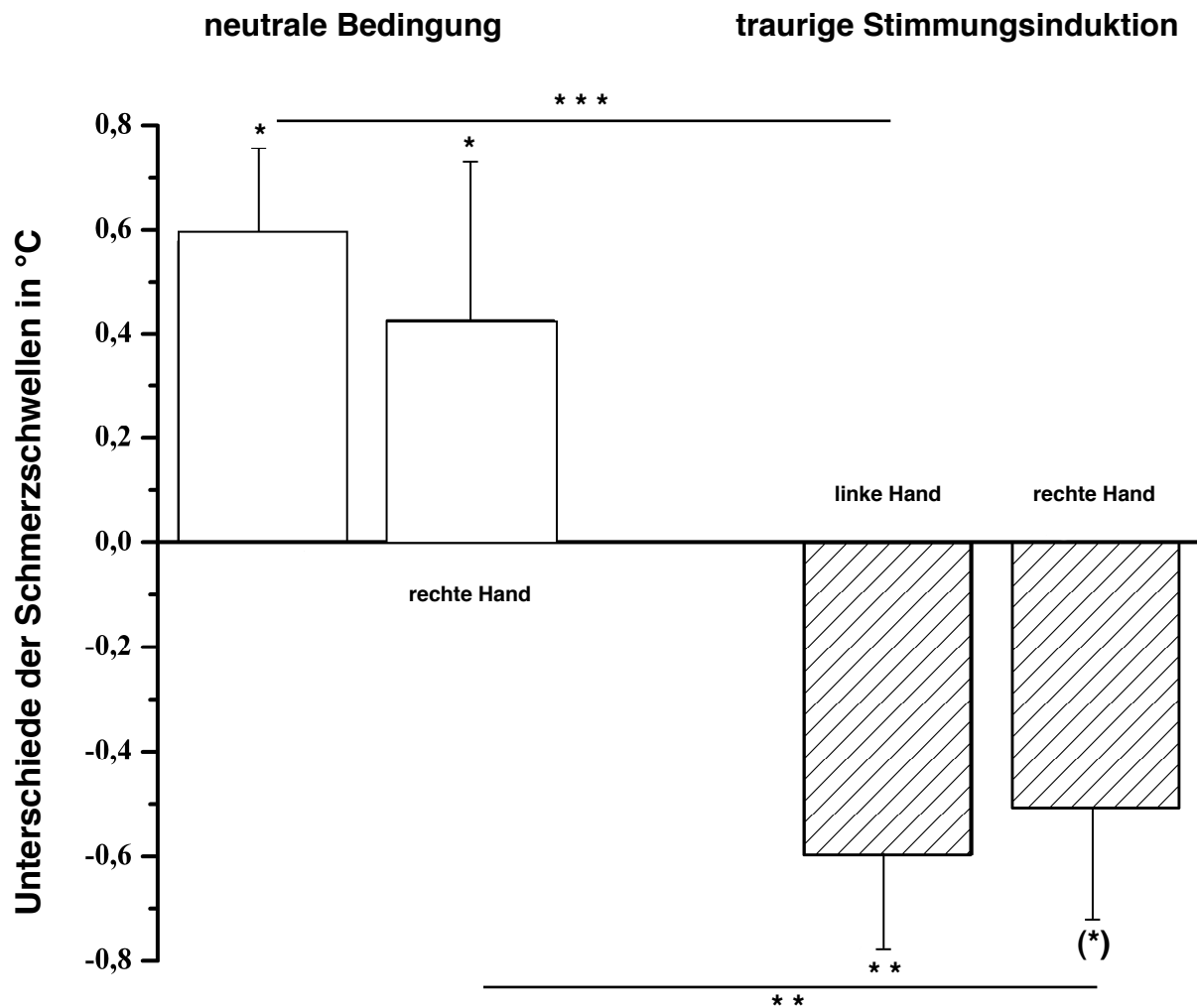


Abbildung 14: Untersuchungszeitpunkt 2: Vergleich der Schmerzschwellen an beiden Handgelenken vor und nach trauriger Stimmungsinduktion.

Für den Faktor GRUPPE wurden keine signifikanten Auswirkungen mit der ANOVA für Messwiederholungen ($F(1,38)=2,04$; $p=0,31$) gefunden, allerdings zeigte die Gruppenanalyse nach BEHANDLUNG ($F(1,38) = 3,53$; $p<0,041$) und nach BEHANDLUNG und Gruppierung nach BEHANDLUNG * SEITE ($F(1,38) = 5.74$, $p<0.023$) signifikante Unterschiede für beide Gruppen (Abb. 14).

Nach Anwendung eines post-hoc t-Testes zeigt sich ein signifikanter Effekt für die linke Seite vor und nach der negativen Stimmungsinduktion ($p<0,002$). Ein gleichsinniger Trend für die rechte Seite wurde unter der traurigen Stimmungsbedingung deutlich ($p=0,07$). Ähnliche Ergebnisse, jedoch in die umgekehrte Richtung, wurden für die linke ($p=0,023$) und für die rechte Hand ($p=0,32$) unter neutraler Stimmungsbedingung beobachtet (Abb. 15).

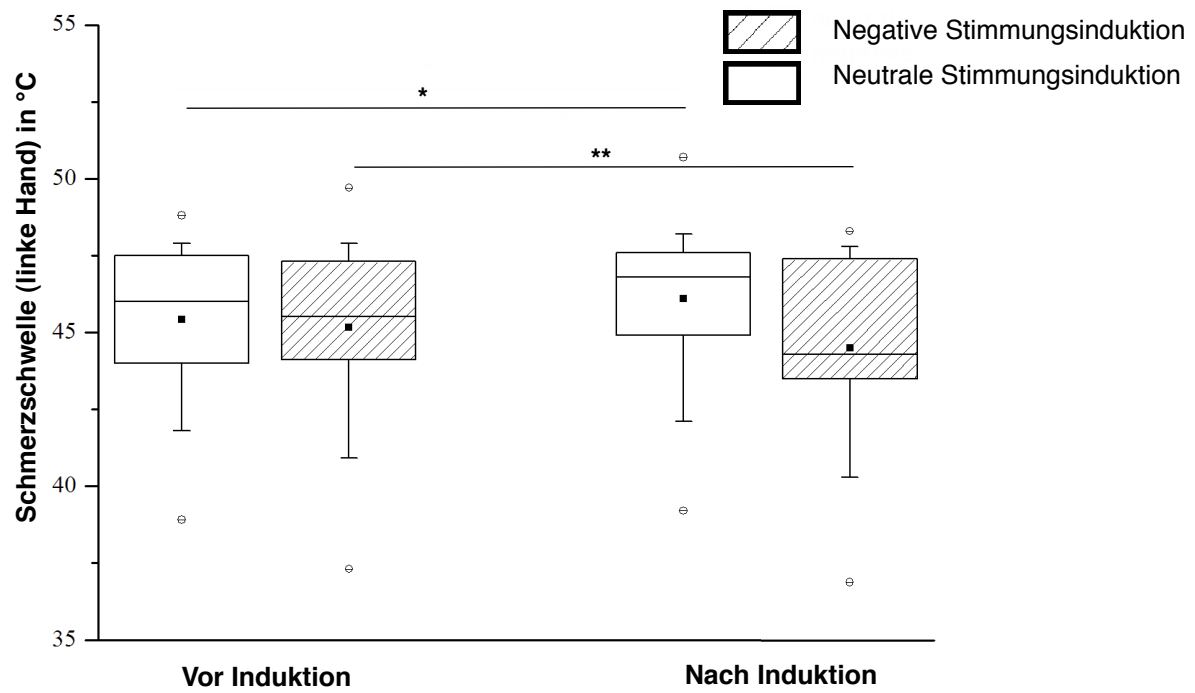


Abbildung 15: Untersuchungszeitpunkt 2: Vergleich der Schmerzschwellen am linken Handgelenk nach Stimmungsinduktionsmodus.

5. Diskussion

Emotionen setzen sich aus einer komplexen Mischung von kognitiven, affektiven, behavioralen und physiologischen Antworten zusammen (Oatley und Jenkins 1992). Der Einfluss von negativen Emotionen auf die autonome kardiale Funktion ist im Zusammenhang psychiatrischer Forschung wesentlich, da eine bekannte Assoziation zwischen Ängstlichkeit und Depression und erhöhter kardialer Mortalität besteht (Lespérance und Frasure-Smith 2007; Carney et al. 2002). Traurige Stimmung ist ein negativer Affekt und in der vorliegenden Untersuchung untersuchten wir die Veränderungen nach der Induktion von trauriger Stimmung bei gesunden Studentinnen. Hierbei wurden die Dimensionen der Bewertung und auch der Erregung durch die traurige Stimmung untersucht. Signifikante Unterschiede in der Bewertung spiegeln sich nicht in der autonomen Funktionen wider, auch nicht unter Benutzung der Analyse von linearen sowie nicht-linearen Parametern der Herzratenvariabilität. Neben der linearen HRV-Parameter, die die Varianz der Beat-to-Beat- Intervalle beschreibt, wurden nicht-lineare Komplexitätsparameter entwickelt, um die Regelmäßigkeit von Herzschlagserien zu beschreiben. Die Anwendung dieser neuartigen Analysemethoden führte zu einer verbesserten Sensitivität bei der Diagnostik und Erforschung von autonomer Dysfunktion (Baumert et al. 2004; Boettger et al. 2006) und Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod (Voss et al. 1996) bei unterschiedlichen Erkrankungen. Dieses Ergebnis hat wichtige Konsequenzen hinsichtlich der bestehenden Debatte über die Veränderungen der autonomen Funktion bei depressiven Erkrankungen (Boettger et al. 2008) und leistet hier zusätzliche Informationen.

Broadley et. al. fanden eine verminderte Baroreflexsensibilität bei Depressiven (Broadley et al. 2005). Ähnliche Veränderungen der Baroreflexsensibilität konnten wir in der vorliegenden Untersuchung während der Induktion von negativem Affekt nicht nachweisen. So fanden sich weder bei linearen noch bei nicht-linearen Parametern der Baroreflexsensibilität signifikante Veränderungen. Diese Ergebnisse sind möglicherweise im Einklang mit den fehlenden signifikanten Veränderungen der Herzratenvariabilität zu sehen.

Der wichtigste Unterschied zwischen negativem Affekt bei gesunden Probanden und Patienten mit einer klinischen Depression ist die zeitliche Dimension, die durch eine

Stimmungsinduktionsprozedur lediglich für kurze Zeit und bei Depressiven über eine erhebliche Zeit andauert (Frost und Green 1982).

Auch deuten die Ergebnisse unserer Untersuchung darauf hin, dass autonome Veränderungen durch negative Stimmung bei gesunden Probanden nicht direkt mit denen einer depressiven Stimmungslage bei einer Major Depression vergleichbar sind (Boettger et al. 2008). Es ist weiterhin möglich, dass erst wiederholte Zustände von negativem Affekt die vagale Funktion verringern. In dieser Hinsicht sind die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung in ihrer Aussagekraft limitiert. Die in anderen Untersuchungen beschriebenen physiologischen Veränderungen bei Depressiven können auch durch zusätzliche Faktoren, wie hormonelle Veränderungen in der Hypophyse oder etwa den Mangel an körperlicher Fitness bedingt sein.

Eine weitere Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse könnte die Dauer der Erkrankung und damit deren Einfluss auf andere biologische Systeme, wie der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse sein, die ebenfalls zu einer autonomen Dysfunktion führen können (Swaab et al. 2005). Die Dauer der Erkrankung mag einen wesentlichen Einfluss haben, da eine längerfristige Adaptation des Organismus bei depressiven Störungen wahrscheinlich ist. Der Grad der körperlichen Fitness ist ein weiterer wichtiger Faktor in der Bewertung der autonomen Funktion, da Veränderung der autonomen Funktionen bei depressiven Erkrankungen möglicherweise auch den geringen Grad körperlicher Fitness bei solchen Patienten reflektiert und auch hinsichtlich der kardialen Funktion von großer Bedeutung ist.

Es ist unwahrscheinlich, dass die Ausmaße der Stimmungsinduktion in dieser Untersuchung nicht ausreichend waren, um überhaupt repräsentativ für eine negative Stimmungsauslenkung zu sein, da wir signifikante Unterschiede in der Bewertung der Stimmungslage zwischen den beiden Gruppen darstellen konnten.

Die Ausmaße der Beunruhigung der induzierten Stimmung unterschieden sich nicht zwischen der neutralen und der negative Stimmungsinduktion. Es ist naheliegend, dass der Grad der Beunruhigung viel wichtiger als die tatsächliche Bewertung der aktuellen Stimmung ist.

Auch die Ergebnisse des zweiten Untersuchungszeitpunktes zeigen eine verlässliche Induktion von trauriger Stimmung, was mit einer signifikanten Verminderung der Schmerzschwelle für Hitze an der linken Hand assoziiert war. An der rechten Hand

zeigte sich der gleichsinnige Effekt, jedoch lediglich als Trend. Dieser Befund deckt sich mit dem aus andern Arbeiten, wo eine erhöhte Schmerzsensitivität bei experimentell induzierter trauriger Stimmungslage in einem Cold-Pressor-Task gezeigt werden konnte (Weisenberg et al. 1998; Willoughby et al. 2002; Zelman et al. 1991). Schmerzschwellen wurden in den genannten Arbeiten nicht explizit untersucht. Nur Willoughby et al. beschrieben 2002 keine Unterschiede für die Schmerzschwellen bei dem dort verwendeten Cold-Pressor-Task. Villemure und Mitarbeiter benutzten in einem anderen Modell der Stimmungsinduktion den indirekten Effekt von Gerüchen auf Emotionen (Villemure et al. 2003) und fanden eine erhöhte Schmerzsensitivität bei angenehmen Gerüchen im Vergleich zu unangenehmen Gerüchen. Kenntner-Mabiala und Pauli (Kenntner-Mabiala und Pauli 2005) fanden höhere Schmerzbewertungen von elektrisch induzierten schmerzhaften Reizen während einer negativen Stimmungsinduktion durch Bildpräsentation. In einer weiteren Studie von Kenntner-Mabiala (Kenntner-Mabiala et al. 2007) wurden analoge Ergebnisse mit einem mechanisch-pressorischen Schmerz reproduziert, ebenfalls während der Präsentation von Bildern aus dem International Affective Picture System, das zur Erzeugung von affektiven Zuständen angewandt wird (Lang et al. 1995).

Bezogen auf den Hitzeschmerz fügen sich unsere Daten in die Befunde von Rainville et al. 2005 (Rainville et al. 2005), der eine verstärkte Schmerzintensität und Unwohlsein auf einer Skale von 0-100 nach einer hypnotischen negativen Stimmungsinduktion beobachtete. Schmerz wurde in der Arbeit durch das Eintauchen der Hand in fließendes Wasser für eine Minute mit einer Temperatur von 45°-47°C ausgelöst und die Bewertung der Intensität und des Unwohlseins als Maß für die Schmerztoleranz benutzt.

Nach unserem Wissen ist die vorliegende Studie die erste, die den Effekt von experimentell induzierter trauriger Stimmung auf Hitzeschmerzschwellen bei gesunden Probanden untersucht. Demzufolge erweitern unsere Befunde die früheren Berichte hinsichtlich der emotionalen Modulation der Schmerztoleranz, die mit der affektiv-emotionalen Komponente der Schmerzwahrnehmung verknüpft ist, durch das Ergebnis, dass die Schmerzschwellen gleichförmig verändert sind, damit aber eher die sensorisch-diskriminative Komponente der Schmerzwahrnehmung reflektieren.

Interessanterweise fanden wir eine signifikante Veränderung der Schmerzschwellen nur an der nicht-dominanten, linken Hand. Dieser Befund deckt sich mit denen

anderer Autoren (Zelman et al. 1991; Weisenberg et al. 1998; Willoughby et al. 2002; Rainville et al. 2005), die verringerte Schmerztoleranzen für die linke, nicht-dominante Hand beschrieben, jedoch hatten diese Autoren die dominante Seite nicht untersucht. Hinsichtlich der Ergebnisse unserer Arbeit kann lediglich über einen möglichen Lateralisierungseffekt spekuliert werden. Möglicherweise sind Hirnareale, die an der Schmerzverarbeitung mitwirken, in der rechten Hemisphäre empfindlicher für affektive Einflüsse als auf der linken Seite. Eine solche Spekulation impliziert jedoch weitere Forschungsarbeit unter Verwendung moderner Methoden des Neuroimagings.

Im Lichte der „*Motivational Priming*“-Hypothese (Lang et al. 1998) lässt sich annehmen, dass durch die induzierte negative Stimmung die Netzwerkverarbeitung der negativen affektiven Dimension des Schmerzes angestoßen wird, was wiederum mit der Schmerzwahrnehmung interagiert. Ihre hauptsächliche Grundlage nimmt diese Theorie aus den Forschungsarbeiten, die den akustischen Startle-Reflex, als Korrelat einer Schreckreaktion untersuchten. Hier fand man, dass die Reflexantwort größer wurde, wenn das aversive System durch negativen Affekt vorgebahnt war. Dies hatte man z.B. mit der Präsentation von abstossenden Bildern des International Affective Picture Systems induziert (Bradley et al. 1993; Lang et al. 1998).

Im Hinblick auf die Auswirkung von trauriger Stimmung auf die Kognition, gibt es Hinweise auf eine begrenzte Wechselwirkung zwischen eben dieser traurigen Stimmungslage und emotionsbezogener kognitiver Verarbeitung.

5.1. Verbindung zur Schmerzverarbeitung bei Depressiver Störung

Wenn man die Ergebnisse dieser Untersuchung mit Induktion trauriger Stimmung bei gesunden Probanden mit den Befunden bei depressiven Patienten betrachtet, dann fällt der Unterschied der Hitzeschmerz-Sensitivierung, d.h. geringerer Toleranz für Hitzeschmerz, im Kontrast zu erhöhten Hitzeschmerzschnellen bei depressiven Patienten auf. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung an Gesunden stellen damit auch in dieser Hinsicht die Vergleichbarkeit von tatsächlicher, klinisch relevanter depressiver Stimmungslage und „normaler“ Variation trauriger Stimmung durch experimentelle Stimmungsinduktion in Frage. In einer kürzlich durch unsere Arbeitsgruppe veröffentlichten fMRT-Studie (Wagner et al. 2009) konnte gezeigt werden, dass durch die Stimmungsinduktion, genauso wie bei depressiver

Stimmungslage, eine Veränderung der thalamischen Aktivität mit Zunahme des BOLD-Signals hervorgerufen wird. Dies wird im Sinne einer veränderten Aufmerksamkeit bei trauriger Stimmung interpretiert. Eine direkte Bedeutung für die Schmerzverarbeitung lässt sich hieraus jedoch nicht ableiten, da diese Veränderung des BOLD-Signals für beide Stimmungsbedingungen eher kurzfristige Effekte als die langfristige Habituation repräsentiert.

5.2. Limitation der Studie

Effekte der Anforderung und der Erwartung hinsichtlich der traurigen Stimmungsinduktion müssen als mögliche Faktoren genannt werden, die die Ergebnisse dieser Untersuchung beeinflussen und deren Aussagekraft einschränken. Insbesondere die Stimmungsinduktion durch selbsterklärende Aussagen, wie in dieser Untersuchung benutzt, muss sich damit auseinandersetzen, dass untersuchte Probanden sich entsprechend der Anforderung der Untersuchungssituation verhalten. Anforderungseffekte könnten Probanden dazu bringen, negative Stimmung zu äußern, ohne diese wirklich zu empfinden. Solche Effekte sind in der Literatur beschrieben (Buchwald et al. 1981). Es finden sich jedoch auch Arbeiten, die sich gerade mit dem Zusammenhang von MIP's und Anforderungseffekten beschäftigen haben und die neurophysiologische Messbefunde beschreiben, die einer Simulation wohl schwerlich zugänglich sind. So zeigen sich hohe Korrelationen mit konjugierten Augenbewegungen (Natale und Bolan 1980), Korrelationen mit der EMG-Aktivität von Gesichtsmuskeln (Sirota et al. 1987) und auch einer höheren Antwortlatenz und -rate bei der Erinnerung von depressiven Aussagen (Teasdale und Fogarty 1979; Martin und Clark 1986). Auch unsere Befunde mit einer deutlichen linksseitigen Verringerung der Schmerzschwelle sprechen gegen einfache Erwartungseffekte, die man, wenn dann für beide Seiten erwarten würde. Weiterhin wurde es häufig kritisiert, dass die Velten MIP Prozedur lediglich kurzfristige Auswirkungen, von etwa 10 min Dauer bewirkt (Frost und Green 1982). Durch die gleichzeitige Verwendung eines individuell als traurig machend bezeichneten Musikstückes und der klassischen Velten-Mood-Induction-Technik, versuchten wir, das Ausmaß und auch die Dauer der traurigen Stimmung zu verstärken (Westermann et al. 1996). Zudem wurde die Untersuchung deswegen in zwei Untersuchungszeitpunkte geteilt, um sowohl für die autonome Untersuchung als auch für die Bestimmung der Schmerzschwellen reliable Stimmungsauslenkungen zu gewährleisten.

Der ausschließliche Einschluss von weiblichen Probanden mag ebenfalls einen Einfluss auf Aussagekraft der Ergebnisse der Untersuchung haben. In der Annahme der bekannten größeren Prävalenz bei klinischen Schmerzerkrankungen bei Frauen als bei Männern und Geschlechtsunterschiede bei der Schmerzverarbeitung und damit korrelierter neuronaler Aktivität (Greenspan et al. 2007; Straube et al. 2008) wurde die Untersuchung lediglich auf Frauen beschränkt. Darüber hinaus war ein weiterer Grund hierfür, die vorliegende Untersuchung mit früheren Studien an depressiven weiblichen Patienten vergleichbar zu machen (Bär et al. 2007).

6. Schlussfolgerungen

Stimmungsauslenkung durch experimentelle Induktion sind hinsichtlich ihrer Bedeutung für das autonome System und die Schmerzverarbeitung nicht vollständig mit den weitreichenden Veränderungen bei Patienten mit einer depressiven Störung vergleichbar. Zukünftige Untersuchungen sollten vermehrt kognitiv-attentionale Aspekte der Schmerzverarbeitung fokussieren, da möglicherweise im Zusammenhang der Chronifizierung von Schmerz auf der einen Seite und auch der depressiven Stimmungslage wie bei depressiven Störungen und auf der anderen Seite die Habituation kognitiver Vorgänge weitaus mehr Bedeutung für das autonome System und die Schmerzperzeption haben, als bisher angenommen.

7. Literatur- und Quellenverzeichnis

Adler, G., und W.F. Gattaz. 1993. Pain perception threshold in major depression. *Biological psychiatry* 34:687-89.

Agelink, M. W., R. Malessa, B. Baumann, T. Majewski, F. Akila, T. Zeit, und D. Ziegler. 2001. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clinical autonomic research* 11:99-108.

Anda, R., D. Williamson, D. Jones, C. Macera, E. Eaker, A. Glassman, und J. Marks. 1993. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. *Epidemiology* 4:285-294.

Angst, J. 1980. Course of unipolar depressive, bipolar manic-depressive, and schizoaffective disorders. Results of a prospective longitudinal study. *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie, und ihrer Grenzgebiete* 48:3-30.

Ariyo, A. A., M. Haan, C.M. Tangen, J.C. Rutledge, M. Cushman, A. Dobs, und C.D. Furberg. 2000. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation* 102:1773-79.

Bartlett, F. C. 1932. *Remembering. A Study in Experimental and Social Psychology* Cambridge University Press: Cambridge.

Bartlett, J. C., und J.W. Santrock. 1979. Affect-dependent episodic memory in young children. *Child Development* 50:513-18.

Baumert, J. H., A.W. Frey, und M. Adt. 1995. Analysis of heart rate variability. Background, method, and possible use in anesthesia. *Der Anaesthesist* 44:677-686.

Baumert, M., T. Walther, J. Hopfe, H. Stepan, R. Faber, und A. Voss. 2002. Joint symbolic dynamic analysis of beat-to-beat interactions of heart rate and systolic

blood pressure in normal pregnancy. *Medical & biological engineering & computing* 40:241-45.

Baumert, M., V. Baier, J. Haueisen, N. Wessel, U. Meyerfeldt, A. Schirdewan, und A. Voss. 2004. Forecasting of life threatening arrhythmias using the compression entropy of heart rate. *Methods of information in medicine* 43:202-06.

Bär, K. J., und W. Greiner. 2007. Pain perception is not influenced by altered autonomic function in major depression. *Psychiatrische Praxis* 34 :309-313.

Bär, K. J., G. Wagner, M. Koschke, S. Boettger, M.K. Boettger, R. Schlösser, und H. Sauer. 2007. Increased prefrontal activation during pain perception in major depression. *Biological psychiatry* 62:1281-87.

Bär, K. J., M.K. Boettger, M. Koschke, S. Schulz, P. Chokka, V.K. Yeragani, und A. Voss. 2007. Non-linear complexity measures of heart rate variability in acute schizophrenia. *Clinical neurophysiology* 118:2009-015.

Bär, K. J., S. Boettger, G. Wagner, C. Wilsdorf, U.J. Gerhard, M.K. Boettger, B. Blanz, und H. Sauer. 2006. Changes of pain perception, autonomic function, and endocrine parameters during treatment of anorectic adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:1068-076.

Bär, K. J., S. Brehm, M.K. Boettger, S. Boettger, G. Wagner, und H. Sauer. 2005. Pain perception in major depression depends on pain modality. *Pain* 117:97-103.

Bär, K. J., W. Greiner, A. Letsch, R. Köbele, und H. Sauer. 2003. Influence of gender and hemispheric lateralization on heat pain perception in major depression. *Journal of psychiatric research* 37:345-353.

Bär, K. J., W. Greiner, T. Jochum, M. Friedrich, G. Wagner, und H. Sauer. 2004. The influence of major depression and its treatment on heart rate variability and pupillary light reflex parameters. *Journal of affective disorders* 82:245-252.

Beck, A. T. 1967. *Depression: Clinical, Experimental, and Theoretical Aspects* Hoeber Medical Division, Harper & Row.

Beck, A. T. 1976. *Cognitive therapy and the emotional disorder* American Library: New York.

Beck, A. T., C.H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, und J. Erbaugh. 1961. An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry* 4:561-571.

Ben-Tovim, D. I., und M.S. Schwartz. 1981. Hypoalgesia in depressive illness. *The British journal of psychiatry* 138:37-39.

Benarroch, E. E. 2001. Pain-autonomic interactions: A selective review. *Clinical autonomic research* 11:343-49.

Berntson, G. G., J.T. Cacioppo, und K.S. Quigley. 1991. Autonomic determinism: the modes of autonomic control, the doctrine of autonomic space, and the laws of autonomic constraint. *Psychological review* 98:459-487.

Bertinieri, G., M. di Rienzo, A. Cavallazzi, A.U. Ferrari, A. Pedotti, und G. Mancina. 1985. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. *Journal of hypertension. Supplement* 3:79-81.

Bicakova-Rocher, A., A. Gorceix, A. Reinberg, I.I. Ashkenazi, und A. Ticher. 1996. Temperature rhythm of patients with major affective disorders: reduced circadian period length. *Chronobiology international* 13:47-57.

Bigger, J. T., J.L. Fleiss, R.C. Steinman, L.M. Rolnitzky, R.E. Kleiger, und J.N. Rottman. 1992. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 69:891-98.

Birkhofer, A., G. Schmidt, und H. Förstl. 2005. Heart and brain -- the influence of psychiatric disorders and their therapy on the heart rate variability. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 73:192-205.

Blumensohn, R., D. Ringler, und I. Eli. 2002. Pain perception in patients with schizophrenia. *The Journal of nervous and mental disease* 190:481-83.

Boettger, S., D. Hoyer, K. Falkenhahn, M. Kaatz, V.K. Yeragani, und K.J. Bär. 2006. Altered diurnal autonomic variation and reduced vagal information flow in acute schizophrenia. *Clinical neurophysiology* 117:2715-722.

Boettger, S., D. Hoyer, K. Falkenhahn, M. Kaatz, V.K. Yeragani, und K.J. Bär. 2008. Nonlinear broad band dynamics are less complex in major depression. *Bipolar disorders* 10:276-284.

Bohus, M., M. Limberger, U. Ebner, F.X. Glocker, B. Schwarz, M. Wernz, und K. Lieb. 2000. Pain perception during self-reported distress and calmness in patients with borderline personality disorder and self-mutilating behavior. *Psychiatry research* 95:251-260.

Bower, G. H. 1981. Mood and memory. *Am Psychol* 36:129-148.

Bradley, M. M., P.J. Lang, und B.N. Cuthbert. 1993. Emotion, novelty, and the startle reflex: habituation in humans. *Behavioral neuroscience* 107:970-980.

Broadley, A. J., M.P. Frenneaux, V. Moskvina, C.J. Jones, und A. Korszun. 2005. Baroreflex sensitivity is reduced in depression. *Psychosomatic medicine* 67:648-651.

Brownley, K. A., B.E. Hurwitz, und N. Schneiderman. 2000. Cardiovascular psychophysiology. In *Handbook of psychophysiology* J.T.Carcioppo, L.G.Tassinary, und G.G.Berntson (Eds.) Cambridge University Press: Cambridge.

Buchwald, A. M. I. U., S. Strack, und J.C. Coyne. 1981. Demand characteristics and the Velten mood induction procedure. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 49:478-79.

Carney, R. M., K.E. Freedland, G.E. Miller, und A.S. Jaffe. 2002. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *Journal of psychosomatic research* 53:897-902.

Chapman, C. R., und Y. Nakamura. 1999. A passion of the soul: an introduction to pain for consciousness researchers. *Consciousness and cognition* 8:391-422.

Corruble, E., und J.D. Guelfi. 2000. Pain complaints in depressed inpatients. *Psychopathology* 33:307-09.

Dalack, G. W., und S.P. Roose. 1990. Perspectives on the relationship between cardiovascular disease and affective disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 51 Suppl:4-9; discussion 10-1.

Davidson, J., und C.D. Turnbull. 1986. Diagnostic significance of vegetative symptoms in depression. *The British journal of psychiatry* 148:442-46.

Davis, G. C., M.S. Buchsbaum, und W.E. Bunney. 1979. Analgesia to painful stimuli in affective illness. *The American journal of psychiatry* 136:1148-151.

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). 2008. *ICD-10-GM Diagnosesenthesaurus* .

Dishman, R. K., Y. Nakamura, M.E. Garcia, R.W. Thompson, A.L. Dunn, und S.N. Blair. 2000. Heart rate variability, trait anxiety, and perceived stress among physically fit men and women. *International journal of psychophysiology* 37:121-133.

Dworkin, R. H., und M.J. Gitlin. 1991. Clinical aspects of depression in chronic pain patients. *The Clinical journal of pain* 7:79-94.

Dworkin, R. H., W.C. Clark, und J.D. Lipsitz. 1995. Pain responsivity in major depression and bipolar disorder. *Psychiatry research* 56:173-181.

Esperer, H. D., M. Esperer, J. Frommer, und B.P. Robra. 2003. Heart rate variability: classical and new analysis methods. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 28:82-99.

Fassbender, K., W. Samborsky, M. Kellner, W. Müller, und S. Lautenbacher. 1997. Tender points, depressive and functional symptoms: comparison between fibromyalgia and major depression. *Clinical rheumatology* 16:76-79.

Flöter, T. 1998. *Grundlagen der Schmerztherapie* München: Urban & Vogel GmbH.

Fortin, J., G. Haitchi, A. Bojic, W. Habenbacher, R. Grüllenberger, und A. Heller. 2001. Validation and Verification of the Task Force Monitor. *External Paper: Results of Clinical Studies for FDA 510*.

Fortin, J., W. Habenbacher, A. Heller, A. Hacker, R. Grüllenberger, J. Innerhofer, H. Passath, C.h. Wagner, G. Haitchi, D. Flotzinger, R. Pacher, und P. Wach. 2006. Non-invasive beat-to-beat cardiac output monitoring by an improved method of transthoracic bioimpedance measurement. *Computers in biology and medicine* 36:1185-1203.

Fortin, J., W. Marte, R. Grüllenberger, A. Hacker, W. Habenbacher, A. Heller, C.h. Wagner, P. Wach, und F. Skrabal. 2006. Continuous non-invasive blood pressure monitoring using concentrically interlocking control loops. *Computers in biology and medicine* 36:941-957.

Frost, R. O., und M.L. Green. 1982. Velten Mood Induction Procedure Effects: Duration and Postexperimental Removal. *Personality and Social Psychology Bulletin* 8:341.

Frost, R. O., und R. Teghtsoonian. 1982. Use of psychophysical scaling procedures in the assessment of phobias: a case example. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry* 13:191-93.

Gerrards-Hesse, A., K. Spies, und F.W. Hesse. 1994. Experimental inductions of emotional states and their effectiveness: A review. *British journal of psychology* 85:55-78.

Greenspan, J. D., R.M. Craft, L. LeResche, L. Arendt-Nielsen, K.J. Berkley, R.B. Fillingim, M.S. Gold, A. Holdcroft, S. Lautenbacher, E.A. Mayer, J.S. Mogil, A.Z. Murphy, R.J. Traub, and Consensus Working Group of the Sex, Gender, and Pain SIG of the IASP. 2007. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain* 132 Suppl 1:26-45.

Greger, R. 2001. Membranpotenzial. In *Lehrbuch der Physiologie*. Klinke, R.; Silbernagel, T.(Hrsg.) Thieme Verlag: Stuttgart, New York.

Guinjoan, S. M., J.L. Bernabó, und D.P. Cardinali. 1995. Cardiovascular tests of autonomic function and sympathetic skin responses in patients with major depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 59:299-302.

Haensch, C. A., und J. Jörg. 2005. Evaluation of Blood Pressure Regulation in Autonomic Dysfunction. *Klin Neurophysiol* 36:86-97.

Hall, K. R., und E. Stride. 1954. The varying response to pain in psychiatric disorders: a study in abnormal psychology. *The British journal of medical psychology* 27:48-60.

Hamilton, M. 1960. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 23:56-62.

Hemphill, R. E., K.R. Hall, und T.G. Crookes. 1952. A preliminary report on fatigue and pain tolerance in depressive and psychoneurotic patients. *The Journal of mental science* 98:433-440.

Hendler, N. 1984. Depression caused by chronic pain. *The Journal of clinical psychiatry* 45:30-38.

Herman, E., und S. Baptiste. 1981. Pain control: mastery through group experience. *Pain* 10:79-86.

Herrmann-Lingen, C. 2001. Anxiety and depression in cardiology patients: how to diagnose, how to treat? *Herz* 26:326-334.

Hilz, M. J., B. Stemper, und B. Neundörfer. 2000. Physiologie und Untersuchungsmethoden des Baroreflexes Baroreflex Physiology and Examination Techniques. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 68:37-47.

Huber, G., und G. Gross. 2005. *Psychiatrie: Lehrbuch für Studium und Weiterbildung* Schattauer Verlag.

Hugdahl, K. 1996. Cognitive influences on human autonomic nervous system function. *Current opinion in neurobiology* 6:252-58.

IASP. 1979. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 6:249-253.

Isen, A. M., T.E. Shalke, M. Clark, und L. Karp. 1978. Affect, accessibility of material in memory, and behavior: a cognitive loop? *Journal of personality and social psychology* 36:1-12.

Jakubaschk, J., und W. Böker. 1991. Disorders of pain perception in schizophrenia. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 142:55-76.

Jochum, T., A. Letzsch, W. Greiner, G. Wagner, H. Sauer, und K.J. Bär. 2006. Influence of antipsychotic medication on pain perception in schizophrenia. *Psychiatry research* 142:151-56.

Jones, G. V. 1976. A Fragmentation Hypothesis of Memory: Cued Recall of Pictures and of Sequential Position. *Journal of Experimental Psychology: General* 105:277-293.

Jonson-Laird, P. N., und D.J. Herrmann. 1984. Only Connections: A Critique of Semantic Networks. *Psychological Bulletin* 96:292-315.

Kenntner-Mabiala, R., und P. Pauli. 2005. Affective modulation of brain potentials to painful and nonpainful stimuli. *Psychophysiology* 42:559-567.

Kenntner-Mabiala, R., P. Weyers, und P. Pauli. 2007. Independent effects of emotion and attention on sensory and affective pain perception. *Cognition & Emotion* 21:1615-5.

Kleiger, R. E., J.P. Miller, J.T. Bigger, und A.J. Moss. 1987. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 59:256-262.

Kleiger, R. E., P.K. Stein, M.S. Bosner, und J.N. Rottman. 1992. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiology clinics* 10:487-498.

Knorrning, L. 1975. The experience of pain in depressed patients. A clinical and experimental study. *Neuropsychobiology* 1:155-165.

Kovacs, M., und A.T. Beck. 1978. Maladaptive cognitive structures in depression. *American Journal of Psychiatry* 135:525-533.

Krishnan, K. R., und R.D. France. 1989. Antidepressants in chronic pain syndromes. *American family physician* 39:233-37.

Kubicek, W. G., J. Kottke, M.U. Ramos, R.P. Patterson, D.A. Witsoe, J.W. Labree, W. Remole, T.E. Layman, H. Schoening, und J.T. Garamela. 1974. The Minnesota impedance cardiograph- theory and applications. *Biomedical engineering* 9:410-16.

Kubicek, W. G., J.N. Karnegis, R.P. Patterson, D.A. Witsoe, und R.H. Mattson. 1966. Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerospace medicine* 37:1208-212.

Laird, J., U. Clark, J. Wagener, M. Halal, und M. Szegda. 1982. Remembering what you feel: Effects of emotion on memory. *Journal of personality and social psychology* 42:646-657.

Lang, P. J. 1985. Anxiety and the anxiety disorders. In *The cognitive psychophysiology of emotion* Lawrence Erlbaum: Hillsdale, NJ.

Lang, P. J., M.M. Bradley, und B.N. Cuthbert. 1995. International affective picture system (IAPS): Instruction manual and affective ratings. *The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida* .

Lang, P. J., M.M. Bradley, und B.N. Cuthbert. 1998. Emotion, motivation, and anxiety: brain mechanisms and psychophysiology. *Biological psychiatry* 44:1248-263.

Lautenbacher, S., und J.C. Krieg. 1994. Pain perception in psychiatric disorders: a review of the literature. *Journal of psychiatric research* 28:109-122.

Lautenbacher, S., J. Sternal, W. Schreiber, und J.C. Krieg. 1999. Relationship between clinical pain complaints and pain sensitivity in patients with depression and panic disorder. *Psychosomatic medicine* 61:822-27.

Lespérance, F., und N. Frasure-Smith. 2007. Depression and heart disease. *Cleveland Clinic journal of medicine* 74 Suppl 1:S63-66.

Li, M., und P. Vitanyi. 1993. *An introduction to Kolmogorov complexity and its applications. Texts and Monographs in Computer Science* Springer-Verlag: Berlin.

Lombardi, F. 2002. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *Cardiac electrophysiology review* 6:245-49.

Malberg, H., N. Wessel, A. Schirdewan, K.J. Osterziel, und A. Voss. 1999. Dual sequence method for analysis of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity in patients with dilated cardiomyopathy. *Zeitschrift für Kardiologie* 88:331-37.

Malik, M. 1996. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93:1043-065.

Marston, A., J. Hart, C. Hileman, und W. Faunce. 1984. Toward the laboratory study of sadness and crying. *The American journal of psychology* :127-131.

Martin, M. 1990. Cognitive basis of anxiety. In *European perspectives in psychology* P. J. D. Drenth, J. A. Sergeant, & R. J. Takens (Eds.): New York.

Martin, M. 1990. On the induction of mood. *Clinical Psychology Review* 10:669-697.

Martin, M., und D.M. Clark. 1986. Selective memory, depression, and response bias: An unbiased response. *Cognitive Therapy and Research* 10:275-78.

Martin, M., R.M. Williams, und D.M. Clark. 1991. Does anxiety lead to selective processing of threat-related information? *Behaviour research and therapy* 29:147-160.

Mathews, A., und B. Bradley. 1983. Mood and the self-reference bias in recall. *Behaviour research and therapy* 21:233-39.

McCraty, R., M. Atkinson, W.A. Tiller, G. Rein, und A.D. Watkins. 1995. The effects of emotions on short-term power spectrum analysis of heart rate variability . *The American journal of cardiology* 76:1089-093.

Meagher, M. W., R.C. Arnau, und J.L. Rhudy. 2001. Pain and emotion: effects of affective picture modulation. *Psychosomatic medicine* 63:79-90.

Meana, M. 1998. The meeting of pain and depression: comorbidity in women. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 43:893-99.

Mosak, H. H., und R. Dreikurs. 1973. Adlerian Psychotherapy. In *Current psychotherapies* FE Peacock: Hasca, IL.

Moser, M., M. Lehofer, R. Hoehn-Saric, D.R. McLeod, G. Hildebrandt, B. Steinbrenner, M. Voica, P. Liebmann, und H.G. Zapotoczky. 1998. Increased heart rate in depressed subjects in spite of unchanged autonomic balance? *Journal of affective disorders* 48:115-124.

Möller, H., G. Laux, und H. Kapfhammer. 2007. *Psychiatrie und Psychotherapie* Springer Verlag: Berlin.

Musselman, D. L., D.L. Evans, und C.B. Nemeroff. 1998. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Archives of general psychiatry* 55:580-592.

Natale, M., und R. Bolan. 1980. The effect of Velten's mood-induction procedure for depression on hand movement and head-down posture. *Motivation and Emotion* 4:323-333.

Nemeroff, C. B., D.L. Musselman, und D.L. Evans. 1998. Depression and cardiac disease. *Depression and anxiety* 8 Suppl 1:71-79.

Oatley, K., und J.M. Jenkins. 1992. Human emotions: function and dysfunction. *Annual review of psychology* 43:55-85.

Oldfield, R. C. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97-113.

Otto, M. W., M.J. Dougher, und R.A. Yeo. 1989. Depression, pain, and hemispheric activation. *The Journal of nervous and mental disease* 177:210-18.

Penáz, J., A. Voigt, und W. Teichmann. 1976. Contribution to the continuous indirect blood pressure measurement. *Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete* 31:1030-33.

Pignatiello, M. F., C.J. Camp, und L.A. Rasar. 1986. Musical mood induction: an alternative to the Velten technique. *Journal of abnormal psychology* 95:295-97.

Piñerua-Shuhaibar, L., D. Prieto-Rincon, A. Ferrer, E. Bonilla, W. Maixner, und H. Suarez-Roca. 1999. Reduced tolerance and cardiovascular response to ischemic pain in minor depression. *Journal of affective disorders* 56:119-126.

Pogacnik, T., S. Sěga, A. Mesec, und T. Kiauta. 1993. Autonomic function testing in patients with tension-type headache. *Headache* 33:63-68.

Polivy, J. 1981. On the induction of emotion in the laboratory: Discrete moods or multiple affect states? *Journal of personality and social psychology* 41:803.

Price, D. D. 2000. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 288:1769-772.

Rainville, P., Q.V. Bao, und P. Chrétien. 2005. Pain-related emotions modulate experimental pain perception and autonomic responses. *Pain* 118:306-318.

Rasmussen, K. G., und T.A. Rummans. 2000. Electroconvulsive therapy for phantom limb pain. *Pain* 85:297-99.

Rechlin, T. 1995. Effects of psychopharmacologic therapy on heart rate variation. *Der Nervenarzt* 66:678-685.

Rechlin, T., M. Weis, A. Spitzer, und W.P. Kaschka. 1994. Are affective disorders associated with alterations of heart rate variability? *Journal of affective disorders* 32:271-75.

Réthelyi, J. M., R. Berghammer, und M.S. Kopp. 2001. Comorbidity of pain-associated disability and depressive symptoms in connection with sociodemographic variables: results from a cross-sectional epidemiological survey in Hungary. *Pain* 93:115-121.

Rhudy, J. L., und M.W. Meagher. 2000. Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain* 84:65-75.

Roose, S. P., G.W. Dalack, und S. Woodring. 1991. Death, depression, and heart disease. *The Journal of clinical psychiatry* 52 Suppl:34-39.

Rottenberg, J., R.R. Ray, und Gross. 2007. Emotion elicitation using films. In *Coan JA, Allen JJB, editors. The handbook of emotion elicitation and assessment* Oxford University Press: New York.

Russ, M. J., S.S. Campbell, T. Kakuma, K. Harrison, und E. Zanine. 1999. EEG theta activity and pain insensitivity in self-injurious borderline patients. *Psychiatry research* 89:201-214.

Sakuragi, S., Y. Sugiyama, und K. Takeuchi. 2002. Effects of laughing and weeping on mood and heart rate variability. *Journal of physiological anthropology and applied human science* 21:159-165.

Schmahl, C., M. Meinzer, A. Zeuch, M. Fichter, M. Cebulla, N. Kleindienst, P. Ludascher, R. Steil, und M. Bohus. 2008. Pain sensitivity is reduced in borderline personality disorder, but not in posttraumatic stress disorder and bulimia nervosa. *The world journal of biological psychiatry* 29:1-8.

Schmidt, R. F., G. Thews, und F. Lang. 2000. *Physiologie des Menschen* Springer Verlag: Berlin.

Sirota, A. D., G.E. Schwartz, und J.L. Kristeller. 1987. Facial muscle activity during induced mood states: differential growth and carry-over of elated versus depressed patterns. *Psychophysiology* 24:691-99.

Straube, T., S. Schmidt, T. Weiss, H.J. Mentzel, und W.H. Miltner. 2008. Sex differences in brain activation to anticipated and experienced pain in the medial prefrontal cortex. *Human brain mapping* 30:689-698.

Sutherland, G., B. Newman, und S. Rachman. 1982. Experimental investigations of the relations between mood and intrusive unwanted cognitions. *The British journal of medical psychology* 55:127-138.

Swaab, D. F., A.M. Bao, und P.J. Lucassen. 2005. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing research reviews* 4:141-194.

Teasdale, J. D., und S.J. Fogarty. 1979. Differential effects of induced mood on retrieval of pleasant and unpleasant events from episodic memory. *Journal of abnormal psychology* 88:248-257.

Thompson, W. C. 1980. Focus of Attention Mediates the Impact of Negative Affect on Altruism. *Journal of personality and social psychology* 38:291-300.

Tölle, R. 1999. *Psychiatrie: Einschliesslich Psychotherapie* Springer-Verlag: Berlin.

Trepel, M. 1999. *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. Urban und Fischer Verlag: München.

Tulen, J. H., J.A. Bruijn, K.J. de Man, L. Pepplinkhuizen, A.H. van den Meiracker, und A.J. Man in 't Veld. 1996. Cardiovascular variability in major depressive disorder and effects of imipramine or mirtazapine. *Journal of clinical psychopharmacology* 16:135-145.

Udupa, K., T.N. Sathyaprabha, J. Thirthalli, K.R. Kishore, G.S. Lavekar, T.R. Raju, und B.N. Gangadhar. 2007. Alteration of cardiac autonomic functions in patients with major depression: a study using heart rate variability measures. *Journal of affective disorders* 100:137-141.

Ustün, T. B., J.L. Ayuso-Mateos, S. Chatterji, C. Mathers, und C.J. Murray. 2004. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *The British journal of psychiatry* 184:386-392.

van Ravenswaaij-Arts, C. M., L.A. Kollée, J.C. Hopman, G.B. Stoelinga, und H.P. van Geijn. 1993. Heart rate variability. *Annals of internal medicine* 118:436-447.

van Schayck, R., H.P. Volz, W. Meissner, und R. Malessa. 1998. Antidepressives in chronic pain. Significant analgesic therapy option. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten* 21:304-313.

Veigl, V. L., und W.V. Judy. 1983. Reproducibility of haemodynamic measurements by impedance cardiography. *Cardiovascular research* 17:728-734.

Velten, E. 1968. A laboratory task for induction of mood states. *Behaviour research and therapy* 6:473-482.

Villemure, C., B.M. Slotnick, und M.C. Bushnell. 2003. Effects of odors on pain perception: deciphering the roles of emotion and attention. *Pain* 106:101-08.

von Knorring, L., und M. Espvall. 1974. Experimentally induced pain in patients with depressive disorders. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum* 255:121-133.

Voss, A., J. Kurths, H.J. Kleiner, A. Witt, N. Wessel, P. Saperin, K.J. Osterziel, R. Schurath, und R. Dietz. 1996. The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death. *Cardiovascular research* 31:419-433.

Voss, A., V. Baier, S. Schulz, und K.J. Bar. 2006. Linear and nonlinear methods for analyses of cardiovascular variability in bipolar disorders. *Bipolar disorders* 8:441-452.

Wagner, G., M. Koschke, T. Leuf, R. Schlösser, und K.J. Bär. 2009. Reduced heat pain thresholds after sad-mood induction are associated with changes in thalamic activity. *Neuropsychologia* 47:980-87.

Ward, N. G., J.A. Turner, B. Ready, und S.J. Bigos. 1992. Chronic pain, depression, and the dexamethasone suppression test. *Pain* 48:331-38.

Ward, N. G., V.L. Bloom, S. Dworkin, J. Fawcett, N. Narasimhachari, und R.O. Friedel. 1982. Psychobiological markers in coexisting pain and depression: toward a unified theory. *The Journal of clinical psychiatry* 43:32-41.

Weisenberg, M., T. Raz, und T. Hener. 1998. The influence of film-induced mood on pain perception. *Pain* 76:365-375.

Westermann, R., K. Spies, G. Stahl, und F.W. Hesse. 1996. Relative effectiveness and validity of mood induction procedures: A meta-analysis. *European Journal of Social Psychology* 26:557-580.

Willoughby, S. G., B.J. Hailey, S. Mulkana, und J. Rowe. 2002. The effect of laboratory-induced depressed mood state on responses to pain. *Behavioral medicine* 28:23-31.

Wittling, W., A. Block, E. Schweiger, und S. Genzel. 1998. Hemisphere asymmetry in sympathetic control of the human myocardium. *Brain and cognition* 38:17-35.

World Health Organisation, W. H. O. 1993. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research* World Health Organization Geneva.

Wright, J., und W. Mischel. 1982. Influence of affect on cognitive social learning person variables. *Journal of personality and social psychology* 43:901-914.

Yaryura-Tobias, J. A., F.A. Neziroglu, und S. Kaplan. 1995. Self-mutilation, anorexia, and dysmenorrhea in obsessive compulsive disorder. *The International journal of eating disorders* 17:33-38.

Yeragani, V. K., und R. Rao. 2003. Effect of nortriptyline and paroxetine on measures of chaos of heart rate time series in patients with panic disorder. *Journal of psychosomatic research* 55:507-513.

Yeragani, V. K., R. Balon, R. Pohl, und C. Ramesh. 1995. Depression and heart rate variability. *Biological psychiatry* 38:768-770.

Yeragani, V. K., R. Pohl, R. Balon, C. Ramesh, D. Glitz, I. Jung, und P. Sherwood. 1991. Heart rate variability in patients with major depression. *Psychiatry research* 37:35-46.

Zellweger, M. J., R.H. Osterwalder, W. Langewitz, und M.E. Pfisterer. 2004. Coronary artery disease and depression. *European heart journal* 25:3-9.

Zelman, D. C., E.W. Howland, S.N. Nichols, und C.S. Cleeland. 1991. The effects of induced mood on laboratory pain. *Pain* 46:105-111.

Ziegler, D., G. Laux, K. Dannehl, M. Spüler, H. Mühlen, P. Mayer, und F.A. Gries. 1992. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 9:166-175.

Ziv, J., und A. Lempel. 1977. A universal algorithm for sequential data compression. *Information Theory, IEEE Transactions on* 23:337-343.

8. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildungen:

Abbildung 1: Rezeptoren und Afferenzen des Barorezeptorenreflexes nach Thews und Vaupel aus „Die Analyse der Blutdruckregulation bei autonomer Dysfunktion“ (Haensch und Jörg 2005)

Abbildung 2: Blutdruckregulation über den Barorezeptorenreflex: Der primäre Anstieg oder Abfall des arteriellen Drucks wird durch die Barorezeptoren im Karotissinus und Aortenbogen gemessen. Die Höhe des Druckes wird dann durch den N. vagus und den N. glossopharyngeus an das Kreislaufzentrum in der Medulla Oblongata und der Pons weitergegeben. Dort kommt es bei einem erhöhten Blutdruck zur Hemmung und bei erniedrigtem Blutdruck zur Aktivierung des Sympathikus. Ersteres führt zur Abnahme der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens sowie zu einer Vasodilatation, welche eine Reduktion des Totalen Peripheren Widerstandes und somit einen verminderten venösen Rückstrom zum Herzen zur Folge hat. Dadurch nimmt der arterielle Druck ab. Im Falle einer Aktivierung des Sympathikus wird die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen erhöht, die Gefäße kontrahieren sich und der Totale Periphere Widerstand erhöht sich. Dies führt zu einem vermehrten venösen Rückstrom zum Herz. Diese Mechanismen haben eine Zunahme des Blutdrucks zur Folge. (HR= Herzrate, HZV= Herzzeitvolumen, TPW= totaler peripherer Widerstand)

Abbildung 3: Task-Force-Monitor®

Abbildung 4: Verteilung der NN-Intervalle zur Berechnung von HRV-Indizes aus „Herzfrequenzvariabilität: Klassische und neue Analysemethoden“ (Esperer et al. 2003)

Abbildung 5: Schematische Darstellung der Berechnung der Parameter der Zeit-Domäne der HRV

Abbildung 6: Schematische Darstellung der Berechnung der Parameter der Frequenz-Domäne der HRV

Abbildung 7: Schematische Darstellung der Berechnung der Kompressionsentropie der Herzfrequenzvariabilität.

Abbildung 8: Schematische Darstellung der Berechnung der Parameter der symbolischen Dynamik

Abbildung 9: Darstellung der Self-Assessment Manikin (SAM) (Lang 1985)

Abbildung 10: a: NeuroSensory Analyzer TSAII®, Medoc Ltd. (Israel). b: Piezoelektrische Kontaktthermode mit einer Auflagefläche von 30x30mm.

Abbildung 11: Untersuchungszeitpunkt 1: Vergleich der Gruppen hinsichtlich der Bewertung der Stimmung vor der MIP (t1), direkt nach der MIP (t2) und am Ende der Untersuchung (t3).

Abbildung 12: Untersuchungszeitpunkt 1: Herzraten vor der Stimmungsinduktion, direkt nach der Stimmungsinduktion und am Ende der Untersuchung.

;

Abbildung 13: Untersuchungszeitpunkt 2: Vergleich der Gruppen hinsichtlich der Bewertung der Stimmung vor der MIP, und nach der MIP.

Abbildung 14: Untersuchungszeitpunkt 2: Vergleich der Schmerzschwellen an beiden Handgelenken vor und nach trauriger Stimmungsinduktion.

Abbildung 15: Untersuchungszeitpunkt 2: Vergleich der Schmerzschwellen am linken Handgelenk nach Stimmungsinduktionsmodus.

Tabellen:

Tabelle 1: Leitsymptome und medikamentöse Behandlung der Depression (Tabelle modifiziert nach Möller und Laux 2007) AD=Antidepressivum, NL= Neuroleptikum

Tabelle 2: Verschiedene Techniken von Stimmungsinduktionsprozeduren (MIP's) und deren Hauptfokus.

Tabelle 3: Erklärung der benutzten Parameter der autonomen Funktion

Tabelle 4: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der autonomen Parameter. Aufgetragen sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung. Signifikante Unterschiede ergaben sich nicht.

10. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Karl- Jürgen Bär, die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena,

Ralf Köbele

11. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär für die Bereitstellung des Themas, die guten Arbeitsbedingungen sowie die ausgezeichnete Betreuung bedanken. Insbesondere seine fachliche und persönliche Begleitung in den letzten Jahren habe ich sehr geschätzt. Seiner Unterstützung, beratenden und motivierenden Gesprächen im „Café Berger“, vielen Telefonaten und Emails ist es zu verdanken, dass diese Arbeit nun endlich in dieser Form vorliegt.

Frau Andrea Klumbies danke ich für Ihren unermüdlichen frischen Humor und die vielen aufmunternden Worte.

Danken möchte ich auch den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Psychophysiologie, in diesem Zusammenhang vor allem Mandy Koschke für ihre Hilfe.

Meinen Eltern möchte ich für die vielen Jahre der Unterstützung und der Geduld danken.